ZUR HÄUFIGKEIT UND PATHOGENESE VON FEHLBILDUNGEN UND ZEREBRALEN SCHÄDIGUNGEN BEI DEN NACHKOMMEN VON FRAUEN MIT EPILEPSIE

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Joachim G i l l

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0032

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie der
Medizinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. Gunter Röhrborn

ZUR HÄUFIGKEIT UND PATHOGENESE VON FEHLBILDUNGEN UND ZEREBRALEN SCHÄDIGUNGEN BEI DEN NACHKOMMEN VON FRAUEN MIT EPILEPSIE

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Joachim G i l l

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Majewski

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Rabe

Druck: Rheinische Landesklinik Mönchengladbach 2
Abt. Arbeitstherapie

Meinen Eltern ELISABETH und ERICH G I L L

INHATSVERZEICHNIS:

		Seite:
1.	Einleitung und Fragestellung	4
2.	Literaturübersicht	
2.1.	Häufigkeit von Fehlbildungen bei den Nachkommen epilepsiekranker Eltern	5
2.2.	Häufigkeit von zerebralen Schädigungen bei den Nachkommen epilepsiekranker Mütter	10
2.3.	Mögliche Ursachen für zerebrale Schädigungen und Fehlbildungen	23
2.4.	Zur Teratogenität verschiedener Antikonvulsiva bei Mensch und Tier	12
3.	Eigene Untersuchung	
3.1.	Methode und Patientengut	17
3.2.	Kasuistik	19
3.3.	Darstellung der Ergebnisse	30
3.3.1.	Häufigkeit der Diagnosen der Kinder im gesamten Patientengut	30
3.3.2.	Häufigkeit der Diagnosen der Kinder behandelter und nicht behandelter Mütter	30
3.3.3.	Schwangerschaften mit Anfällen und Häufigkeit der Diagnosen	35
3.3.4.	Fehlbildungen bei Kindern behandelter und nicht behandelter Mütter	41
4.	Diskussion	
4.1.	Zur Häufigkeit von Fehlbildungen Literaturübersicht - Auswahl des Patientengutes	44
4.1.2.	Zur Häufigkeit und Pathogenese von Fehlbildungen	45
	a) Literaturübersicht	
	b) Zur Teratogenität von Antikonvulsiva	
	c) Anfälle in der Schwangerschaft als Ursache für Fehlbildungen	

Seite:

d) Multifaktoriell genetische Verursachung von Fehlbildungen

4.2. Zur Häufigkeit und Pathogenese von zerebralen Schädigungen 49

a) Literaturübersicht und Definition

b) Antikonvulsivabehandlung der Mütter

c) Anfälle in der Schwangerschaft

d) Multifaktoriell genetische Einflüsse

4.3. Untersuchungsergebnisse und Hypothesen über Schädigungsmechanismen die zu Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen führen 51

4.3.1. Krampfanfälle

4.3.2. Antikonvulsiva

5. Zusammenfassung 54

6. Literaturverzeichnis 55

7. Lebenslauf 65

8. Addendum 66

1. Einleitung und Fragestellung

In der Durchschnittsbevölkerung tritt eine Epilepsie mit einer Inzidenz von 0,5 % auf. Frauen mit Krampfleiden gebären im Vergleich mit Frauen ohne Krampfleiden Kinder, die doppelt bis dreifach so häufig Fehlbildungen aufweisen (23, 31, 52, 58, 68, 96).

Grobe Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, angeborene Herzfehler, Inguinal- und Umbilikalhernien und Zwerchfelldefekte wurden bisher am häufigsten beschrieben (1, 2, 22, 29, 30, 31, 34, 40, 47, 49, 51, 55, 56, 65, 69, 78, 87, 95, 99, 104).

Seit 1973 kam es darüberhinaus zu einer ansteigenden Zahl von Berichten über kleinere Fehlbildungen wie Gesichtsdysmorphien und Nagelhypoplasien sowie über zerebrale Schädigungen bei Kindern epilepsiekranker Mütter (5, 6, 7, 8, 19, 35, 40, 55, 56, 64, 81, 82, 84, 89, 92).

Erkärungsansätze für dieses erhöhte Auftreten von Fehlbildungen sind multifaktoriell genetische Faktoren, während der Schwangerschaft eingenommene Antikonvulsiva und während der Schwangerschaft aufgetretene Krampfanfälle.
Ein Großteil der oben angeführten Studien stützt sich einzig auf statistische Unterlagen wie Geburtsregister und Fragebögen. Nur wenige Berichte liegen vor, bei denen die Kinder von den Untersuchern persönlich angeschaut worden sind.

Aussagen von größerer Zuverlässigkeit über die Nachkommenschaft antikonvulsiv behandelter Frauen werden jedoch erst möglich sein, wenn eine größere Anzahl von Kindern untersucht sein wird. ANNEGERS et al. 1974 zufolge sind diesbezüglich Aussagen mithilfe retrospektiver Studien erst dann mit einer Sicherheit von 90 Prozent möglich, wenn sie eine Mindestzahl von 2 000 untersuchten Kindern umfassen.

Retrospektive Studien sind nicht auslesefrei, Kontrollgruppen können kaum oder überhaupt nicht untersucht werden; dennoch entschlossen wir uns zu einer retrospektiven Studie, um in einem gegebenen Zeitraum eine möglichst große Anzahl von Kindern untersuchen zu können.

Ziel dieser Arbeit war es, die Kinder von Frauen die während der Schwangerschaft antikonvulsiv behandelt worden waren, auf Art und Häufigkeit von groben Fehlbildungen sowie zerebralen Schädigungen retrospektiv zu untersuchen.
Als Vergleichsgruppe dienten Kinder epilepsiekranker Frauen, die während der Schwangerschaft keine Antikonvulsiva eingenommen hatten.
Durch die Analyse der erhobenen epikritischen Daten bezüglich Anfallsleiden, Medikamenteneinnahmen und Schwangerschaftsverlauf soll zur Klärung der Ätiologie und Pathogenese von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei den Kindern epilepsiekranker Mütter beigetragen werden.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Häufigkeit von Fehlbildungen bei den Nachkommen epilepsiekranker Eltern

2.1.1. Fehlbildungen

Seit ungefähr zwei Jahrzehnten ist eine zwei- bis dreifach erhöhte Inzidenz angeborener Fehlbildungen in der Nachkommenschaft von Frauen mit Krampfleiden bekannt (87, 44, 63, 65, 96, 95, 52, 23, 47, 2, 102, 90, 55, 56).
Diesen Autoren fielen vor allem Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKG-Spalten) und Herzfehler auf, aber auch Mikrozephalien, Hüftdysplasien und Hernien traten bei diesen Kindern im Vergleich mit Kontrollen gehäuft auf.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über Untersuchungen, in denen Kinder behandelter und unbehandelter epilepsiekranker Mütter mit Kindern aus Kontrollgruppen verglichen wurden.
Hinsichtlich Patientenauslese und Bewertung unterschiedlicher Fehlbildungen unterscheiden sich diese Studien erheblich. Übereinstimmend kommen sie jedoch zu der Feststellung einer deutlich erhöhten Fehlbildungsrate bei Kindern behandelter epilepsiekranker Mütter im Vergleich mit Kindern erkrankter Mütter ohne Antikonvulsivabehandlung.

Für Kinder behandelter Frauen ergab sich jeweils eine zwei- bis vierfache Erhöhung der Inzidenzen von Fehlbildungen im Vergleich mit Kontrollen.

Geringere Unterschiede bestanden bei der Fehlbildungshäufigkeit von Kindern unbehandelter epilepsiekranker Mütter im Vergleich mit Kontrollen.

Zwar fanden FEDRICK 1973 und VISSER et al. 1976 eine 1,9-fache Steigerung der Fehlbildungsraten bei Kindern unbehandelter Mütter, doch kammen die beiden Studien mit den größten Zahlen von Kindern unbehandelter erkrankter Mütter (LOWE 1973 und KOPPE 1973) dahingegen zu dem Ergebnis einer nicht erhöhten Fehlbildungsrate bei Kindern unbehandelter epilepsiekranker Mütter im Vergleich mit Kontrollen.

Auch in bezug auf das jeweilige methodische Vorgehen unterscheiden sich die in Tabelle 1 aufgeführten Studien ganz erheblich. SOUTH 1972 und GOUJARD et al 1974 führten prospektive Studien durch, FEDRICK 1973 und SPEIDEL und MEADOW 1972 Fall-Kontrollstudien,und die Daten für die Studien von FEDRICK 1973, LOWE 1973, MONSON et al. 1973, MILLAR 1973 und SHAPIRO et al. 1976 wurden jeweils retrospektiv aus umfangreichen Patientenregistern erhoben.
Auf Klinikarchive stützten sich die Arbeiten von ANNEGERS 1974/1975, BARRY et al. 1974, SPEIDEL und MEADOW 1972, STARREVELD-Zimmermann et al. 1973 sowie VISSER et al. 1976.
Die seinerzeit vielbeachtete Studie von JANZ und FUCHS 1964 wurde in Form einer Elternbefragung durch Fragebögen durchgeführt. Eine persönliche Untersuchung der Kinder erfolgte nicht.

Über die Häufigkeit von Fehlbildungen in der Nachkommenschaft epilepsiekranker Väter liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor.

Sie sind von besonderer Bedeutung, weil hier keine teratogene, sondern nur mutagene oder genetische Faktoren zum Tragen kommen.
MEYER 1973 und ANNEGERS 1974/1975 stellten einenahezu gleichhohe Fehlbildungsrate bei Kindern epilepsiekranker Väter und Mütter fest (Tabelle 2).
Nach SHAPIRO et al 1976 ist die Fehlbildungshäufigkeit bei den Kindern epilepsiekranker Väter zwar niedriger als bei den Kindern epilepsiekranker Mütter, jedoch immer noch höher als bei den gesunden Kontrollen.
DIETERICH et al. 1980 stellten bei den Nachkommen epilepsiekranker Eltern zwar keine Fehlbildungen fest, sahen jedoch bei 24 % der Kinder ein Muster kleinerer Fehlbildungen im akrofazialen Bereich, das sie als „Antiepileptika-Embryopathie" bezeichneten. Diese Embryopathie sahen sie ausschließlich bei Kindern epilepsiekranker Mütter mit Antikonvulsivabehandlung.

Das methodische Vorgehen der angeführten Autoren war sehr unterschiedlich. Durch die uneinheitliche Definition von Fehlbildungen wurde die Zuverlässigkeit der Ergebnisse erheblich beeinträchtigt.
Auch die Datenerhebung war verschieden. MEYER 1973 erhob beispielsweise seine Daten mithilfe versendeter Fragebögen, er untersuchte keines der Kinder persönlich. Weiterhin wertete er selbst derart geringgrade Anomalien wie Naevi, Refraktionsanomalien und Strabismus als Fehlbildungen.
ANNEGERS et al. 1974/1975 werteten hingegen einzig Herzfehler, LKG-Spalten und Neuralrohrdefekte als Fehlbildungen.

SHAPIRO et al. 1976 stützten sich auf Daten zweier umfangreicher Studien in den USA und Finnland und untersuchten ebenfalls keines der Kinder persönlich.Es wurde dabei zwar zwischen kleinen und groben Fehlbildungen differenziert, jedoch keine Details angegeben.

DIETERICH et al 1980 untersuchten die Kinder epilepsiekranker Eltern, die von einer neurologischen Ambulanz betreut worden waren. Dabei achteten sie insbesondere auf akrofaziale Dysmorphien.

Den in Tabelle 2 genannten Autoren zufolge ist bei den Kindern epilepsiekranker Väter mit einer erhöhten Fehlbildungsrate zu rechnen, im Vergleich mit gesunden Kontrollen.

Herzfehler und LKG-Spalten sind der Überzeugung einiger Autoren zufolge durch Antikonvulsivabehandlung in der Schwangerschaft verursacht. Die Angaben über die Höhe des Risikos schwanken je nach Autor ganz erheblich.

Das Risiko für LKG-Spalten ist nach SOUTH 1972 siebzigfach (!), nach ELSHOVE et al 1971 neunundzwanzigfach und nach ERICKSON et al. 1974 sechsfach erhöht für Kinder antikonvulsiv behandelter Mütter im Vergleich mit gesunden Kontrollen.

Herzfehler wurden von ANDERSON 1974 zwei- bis dreimal so häufig bei den Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter gesehen, als bei gesunden Kontrollen. Von HILL et al. 1974 wird hierfür eine Häufigkeit von 1,7 % angegeben (Normalbevölkerung: 0,8 %).

AUTOREN	Kinder behandelter Epileptikerinnen			Kinder unbehandelter Epileptikerinnen			Kontrollen		
	n	Fehl-bildungen	%	n	Fehl-bildungen	%	n	Fehl-bildungen	%
SPEIDEL und MEADOW 1972	329	17	5.2	59	0	0	448	7	1,6
SOUTH 1972	22	2	9,1	9	0	0	7 865	190	2,4
LOWE 1973	134	9	6,7	111	3	2,7	31 632	862	2,7
FEDRICK 1973	164	26	15,9	19	2	10,5	649	36	5,5
KOPPE et al. 1973	125	11	8,8	67	2	3,0	12 445	360	2,9
GOUJARD et al. 1974	52	3	5,8	3	0	0	12 764	203	1,6
ANNEGRS et al. 1974/1975	141	10	7,1	143	1	0,7	0	0	0
VISSER et al. 1976	65	10	15,4	54	2	3,7	12 051	231	1,9

Tabelle 1: Häufigkeit von Fehlbildungen bei Kindern behandelter und unbehandelter Mütter mit Epilepsie im Vergleich mit Kontrollen

Tabelle: 2 Fehlbildungen bei Kindern epilepsiekranker Väter und Mütter

AUTOREN		Kinder von Vätern			Kinder von Müttern			Kontrollen		
		n	Fehlbildungen	%	n	Fehlbildungen	%	n	Fehlbildungen	%
MEYER	1973	163	27	16,9	199	37	18,6	0	0	0
ANNEGERS et al.	1974/1975	200	8	4,0	284	11	3,9	0	0	0
SHAPIRO et al.	1976	396	33	8,3	305	32	10,5	49 590	3 184	6,4
DIETERICH et al.	1980	22	0	0	37	0 (9)	0(24)	0	0	0

AUTOREN		Väter			Mütter, behandelt				Mütter unbehandelt			
		n Kinder	LKG* (%)	HF** (%)	n Kinder	LKG (%)		HF (%)	n Kinder	LKG (%)		HF (%)
MEYER	1973	160	0	0	199	5 (2,5)		5 (2,5)	114	0		?+
ANNEGERS et al.	1974/1975	200	0	1 (0,5)	141	3 (2,1)		5 (3,5)	143	0		0
SHAPIRO et al.	1976	396	3 (0,8)	?+	305***	1 (0,3)		?+	0	0		0
DIETERICH et al.	1980	22	0	0	37	0		0	0	0		0
MAJEWSKI et al.	1981	71	0	0	148	2 (1,3)		1 (0,65)	46	0		0

* LKG: Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten ** HF: Herzfehler ?+: keine Angaben

*** keine Angaben, ob alle Mütter behandelt wurden

Tabelle 3: Häufigkeit von LKG-Spalten und Herzfehlern bei Kindern epilepsiekranker Eltern

Tabelle 3 führt die selben Studien auf wie Tabelle 2. Berücksichtigt werden jedoch nur zwei definierte Fehlbildungen (LKG--Spalten und Herzfehler).
In bezug auf diese Fehlbildungen ergibt sich aus diesen Studien keine höhere Fehlbildungsinzidenz bei den Kindern von Vätern mit Epilepsie verglichen mit Kindern nicht antikonvulsiv behandelter Mütter . Im Vergleich mit Kindern antikonvulsiv Müttern ergab sich bei letzteren eine erhöhte Inzidenz.

Bisher sind aufgrund zu geringer Fallzahlen statistisch signifikante Rückschlüsse auf die Verursachung der Fehlbildungen, vor allem durch die Antikonvulsivabehandlung, noch nicht möglich.
Wie bereits eingangs erwähnt, wird erst durch eine retrospektive Untersuchung von ca. 2 000 Kindern eine Aussagezuverlässigkeit von 90 % erreicht.

2.1.2. HERNIEN

In der nicht farbigen Nachkommenschaft der amerikanischen Durchschnittsbevölkerung sollen nach HEINONEN et al 1977 Inguinal- und Umbilikalhernien die häufigsten Fehlbildungen sein.
Sie traten bei 1,27 % der Geburten auf, die im Rahmen des US-amerikanischen COLLABORATIVE PERINATAL PROJECT untersucht wurden. In dieser Studie wurden 50 282 Schwangere und ihre Kinder auf Medikamenteneinwirkungen hin untersucht.

Nach SHAPIRO et al. 1976 wird die Steigerung auf der Fehlbildungsrate auf 6,9 % bei Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter vor allem durch das gehäufte Autreten von Inguinalhernien hervorgerufen. Die Fehlbildungsrate von Kindern unbehandelter epilepsiekranker Mütter betrug in dieser Studie 2,5 %.

MAJEWSKI et al. 1981 fanden bei Kindern von Vätern mit Epilepsie Imnguinalhernien siebenmal häufiger, und bei Kindern epilepsiekranker Mütter fünfmal häufiger als dies bei HEINONEN et al. 1977 über die untersuchten Kontrollen berichtet wurde.

Zwerchfellhernien sahen BARRY et al. 1974 in einer Häufigkeit von 4,8 %. Nach dieser Arbeit soll eine Korrelation bestehen zwischen der Applikation von Diphenylhydantoin (DPH) und gehäuftem Auftreten von Hernien in der Nachkommenschaft behandelter Mütter.

Im Widerspruch zu den zitierten Ergebnissen fanden HILL et al. 1974 Inguinalhernien nur bei 0,3 % der Kinder behandelter Mütter.

2.2. Häufigkeit zerebraler Schädigungen bei Nachkommen von Müttern mit Epilepsie

Geistige Retardierung und neurologische Auffälligkeiten wurden bei Kindern behandelter Mütter mit Epilepsie zuerst von SPEIDEL und MEADOW 1972 mitgeteilt. Dort wurden sie bei 6 von 23 (26%) Kindern beobachtet.
Eine erhöhte Rate geistiger, motorischer und sprachlicher Retardierungen während der ersten drei Lebensjahre wurde auch von HILL et al. 1972 und SHAPIRO et al. 1976 bei Nachkommen von Müttern mit Epilepsie beobachtet.
In der Studie von MAJEWSKI et al. 1981 traten zerebrale Schädigungen ohne akrofaziale Dysmorphien bei Kindern behandelter Mütter

doppelt so häufig auf wie bei Kindern unbehandelter Mütter mit Epilepsie.
Bei den Kindern von Vätern mit Epilepsie waren geistige Retardierungen etwa gleich häufig wie in der Durchschnittsbevölkerung.

2.3. Mögliche Ursachen für Fehlbildungen und zerebrale Schädigungen

Mehrere Autoren gehen davon aus, daß multifaktoriell genetische Faktoren bei der Verursachung von Fehlbildungen bei Nachkommen von Eltern mit Epilepsie eine ausschlaggebende Rolle spielen (9, 23, 45, 46, 36).

ANNEGERS et al. 1974 und STARREVELD-ZIMMERMANN et al. 1973 sahen in Familien von Epilepsiekranken und auch an diesen selbst eine höhere Zahl von Fehlbildungen mit dem Überwiegen von orofazialen Spaltbildungen.

Eine weitere mögliche Ursache für das Entstehen von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen sahen SPEIDEL und MEADOW 1972 in dem Auftreten von Anfällen der Mütter im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Mangels detaillierter anamnestischer Daten über den Schwangerschaftsverlauf konnte diese These bisher noch nicht bewiesen werden. Eine Vielzahl von Autoren schreibt den Anfällen selber nur eine geringe teratogene Potenz zu (2, 23, 41, 45, 90, 99).

MAJEWSKI et al. 1981 beobachteten bei den Kindern behandelter epilepsiekranker Mütter mit Anfällen in der Schwangerschaft eine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen im Vergleich mit Kindern anfallsfreier behandelter Mütter.

Nach Untersuchungen verschiedener Autoren spielt der Schweregrad der mütterlichen Epilepsie möglicherweise für das Zustandekommen der Fehlbildungen bei den Kindern eine Rolle (46, 47, 57, 99). Fehlbildungen traten nach MAJEWSKI et al. 1981 bei Kindern von Müttern mit einer genuinen Epilepsie geringfügig häufiger auf als bei Kindern von Müttern mit einer symptomatischen Epilepsie. STARREVELD-ZIMMERMANN et al. 1973 fanden unter Müttern fehlgebildeter Kinder häufiger solche mit einer Epilepsie vom Grand-Mal-Typ als bei Müttern gesunder Kontrollen.

Unklärt blieb bislang die Bedeutung des mütterlichen Gebäralters in der Ätiologie der Fehlbildungen. Von MONSON et al. 1973 wurde ein erhöhtes Gebäralter von Frauen mit Epilepsie im Vergleich mit Frauen ohne Epilepsie festgestellt. In der Untersuchung von FEDRICK et al. 1973, die sich wie die Studie von MONSON et al. 1973 auf ein umfangreiches Patientengut stützt, ergab sich hingegen eine Tendenz zu einem niedrigeren Gebäralter bei Frauen mit Epilepsie im Vergleich mit gesunden Müttern.

Frauen mit einem Anfallsleiden gehören überdurchschnittlich oft niedrigeren sozioökonomischen Schichten an als gesunde Frauen (23, 68). Ob dies ein Risiko für Fehlbildungen ihrer Kinder darstellt ist noch unbewiesen.

Auch die Dauer des mütterlichen Anfallsleidens wird als mögliche Wirkursache für Fehlbildungen der Kinder betrachtet (41, 68, 96, 99).

2.4. Zur Teratogenität verschiedener Antikonvulsiva bei Mensch und Tier

2.4.1. Zur Teratogenität verschiedener Antikonvulsiva bei Menschen

Wegen der meist zu geringen Fallzahlen, und weil in der Mehrzahl der Fälle Medikamentenkombinationen angewendet wurden, konnten die meisten Studien zur Teratogenität von Antikonvulsiva nicht zwischen den einzelnen Medikamenten differenzieren (2, 21, 32, 34, 41, 44, 49, 52, 55, 66, 68, 95).

1972 wiesen SPEIDEL und MEADOW darauf hin, daß die in der Behandlung der Epilepsie am häufigsten verwendeten Hydantoine und Barbiturate auch diejenigen Wirkstoffe seien, nach deren Anwendung die meisten Fehlbildungen in der Nachkommenschaft von Müttern mit Epilepsie festzustellen seien.
Zahlreiche weitere Untersucher vertreten die Auffassung, Hydantoine seien für die Entstehung der Fehlbildungen ursächlich verantwortlich (5, 9, 36, 49, 51, 78, 93, 96, 56).

Die in Tab. 4 wiedergegebenen Studien lassen keine Rückschlüsse darauf zu, ob Hydantoine oder Barbiturate bei Monotherapie eine höhere teratogene Potenz besitzen.

AUTOREN	Hydantoine		Barbiturate	
	Fehlbildungen	Fallzahlen	Fehlbildungen	Fallzahlen
ANNEGERS et al. 1974	2	24	3	28
BARRY et al. 1974	2	8	0	3
FEDRICK 1973	5	33	2	41
KOPPE 1973	0	4	6	36
LOWE 1973	2	9	1	53
MELCHIOR et al. 1967	0	0	1	13
STARREVELD-ZIMMERMANN et al. 1973	0	3	3	61

Tab. 4: Häufigkeit von Fehlbildungen nach Monotherapie mit Hydantoinen und Barbituraten

SHAPIRO et al. 1976 und LAKOS et al. 1977 fanden keine erhöhte Fehlbildungsrate nach Monotherapie mit Barbituraten in der Schwangerschaft. JANZ 1978 stützte auf diese Befunde seine These (im Rahmen einer umfangreichen Literaturübersicht), Barbiturate seien nicht teratogen.
Im Widerspruch dazu fanden CROMBIE et al. 1970, GREENBERG et al. 1977 und NELSON et al. 1971 in ihren umfangreichen Studien, daß bei Antikonvulsivabehandlung mit Barbituraten die Häufigkeit von Fehlbildungen bei den Kindern dieser Mütter im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant gesteigert war.

Der Terminus „Fetales-Hydantoin-Syndrom" wurde von HANSON und SMITH 1975 für ein Muster von akrofazialen Dysmorphien und zerebralen Schädigungen eingeführt.
Hauptsymptome sind dabei kraniofaziale Anomalien,wie Hypertelorismus, flache verbreiterte Nasenwurzel, Epikanthus etc., Hypoplasien von Nägeln und Endphalangen, intrauterine Wachstumsverzögerungen und intellektuelle Retardierung.
Gröbere Fehlbildungen treten selten auf (36, 103).

Vor HANSON und SMITH 1975 war auch schon von anderen Untersuchern über faziale Dysmorphien bei Kindern epilepsiekranker behandelter Mütter berichtet worden (5, 22, 41, 62, 63, 96), die den oben beschriebenen ähnlich waren.

Der von HANSON und SMITH aufgestellten These einer spezifischen Teratogenität der Antikonvulsiva wurde vor allem von JANZ 1978 und von SHAPIRO et al. 1976 widersprochen. Ihre Studien schlossen im Gegensatz zu derjenigen von HANSON und SMITH keine perönliche körperliche Untersuchung der Kinder ein.

Seither ist aus der großen Zahl von Arbeiten, die über dieses Syndrom berichten ersichtlich, daß es objektiv und unabhängig vom Untersucher erkennbar ist (9, 15, 16, 19, 23, 30, 78, 92).

In den ersten Untersuchungsreihen waren die Kinder vorwiegend Hydantoinen (in erster Linie Barbituraten und Primidonen) ausgesetzt gewesen. Demzufolge kam es zu der These einer Teratogenität der Hydantoine.

Nachdem dieses Syndrom auch bei solchen Kindern beobachtet worden war, deren Mütter ausschließlich mit Barbituraten behandelt wurden, 1978 MAJEWESKI et al. die Bezeichnung „Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie" vor.

BETHENOD und FREDERICH 1975 sowie SEIP 1976 sahen bei Kindern von Müttern mit Barbiturat-Mono-Therapie ebenfalls Schädigungen im Sinne der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie.

Bei insgesamt 23 Kindern von Müttern ohne eine Epilepsie und mit Barbiturateinnahmen im ersten Trimenon der Schwangerschaft fanden DESMOND et al. 1972, MEADOW 1968 und BETHENOD und FREDERICH 1975 akrofaziale Dysmorphien im Sinne der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie.

Von DIERERICH et al. wurde 1978 über die Verursachung einer „Antiepileptika-Embryopathie" in der Folge von der Applikation einer Kombination bestehend aus Primidon und Carbamazepin berichtet.

Über die relative Teratogenität von Barbituraten und Hydantoinen, sowie die Dosisabhängigkeit ihrer Auswirkungen gehen die Aussagen der verschiedenen Untersucher erheblich auseinander.

FEDRICK kam 1973 in ihrer umfangreichen Untersuchung zu dem Ergebnis, daß in der Region von Oxford eine Erhöhung der Fehlbildungsrate nach Barbiturateinahme nicht zu sehen sei. Hingegen konnte sie nach Kombinationstherapie mit Barbituraten und Hydantoinen den höchsten Anstieg der Fehlbildungsinzidenz beobachten.

BARRY et al.untersuchten 1974 in ihrer retrospektiven Studie 93 Kinder epilepsiekranker Frauen. Davon nahmen 20 Frauen keine Antikonvulsiva und 11 Frauen andere als Hydantoine. Während 62 Schwangerschaften wurde Diphenylhydantoin (DPH) eingenommen, 7 Kinder wiesen Hypoplasien der Endphalangen der Hände auf und 3 Kinder wurden mit Zwerchfellhernien geboren. Daraus zogen die Autoren den Schluß, daß zwischen der Applikation von DPH in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Endphalangenhypoplasien eine Korrelation bestünde.

MEYER 1973 und NAVARO 1974 sahen in einem DPH-bedingten Folsäuremangel die Ursache für die Entstehung von Fehlbildungen bei den Kindern behandelter Mütter.

Es liegen derweil Arbeiten mit mannigfaltigen Beobachtungen über die verschiedensten Auswirkungen von Antikonvulsiva auf den Stoffwechsel des Kindes, sowohl während der intrauterinen als auch während der postnatalen Entwicklung, vor.
Eine erhöhte Blutungsneigung wird bei den Neugeborenen antikonvulsiv behandelter (DPH) Mütter auf eine Erniedrigung der Vit.-K-abhängigen Fraktion der Gerinnungsfaktoren zurückgeführt; wobei noch ungeklärt ist, ob all diese Effekte allein durch DPH bedingt werden (73, 103).

BETHENOD und FREDERICH 1975 und FITZGERALD 1942 führten diese Hämorrhagien auch auf den Einfluß von Barbituraten zurück. Erstere sahen sie bei ca. einem Drittel der Kinder von Müttern mit Barbiturateinnahmen. Bereits 1942 gelang FITZGERALD die Erhöhung des kindlichen Prothrombinspiegels durch Applikation von Vit.-K an die Schwangeren.Der Blutspiegel dieser Kinder lag bei Geburt im Normbereich.

Nach RATING et al. 1981 soll die regelmäßige Einnahme von Primidon, Carbamazepin oder DPH in der Schwangerschaft zu einer Induktion oxydierender Enzymsysteme in den Lebermikrosomen der Kinder führen. Es wurde ein signifikanter Aktivitätsanstieg der Cytochrom-P_{450}-abhängigen Monooxydase in der Leber von Neugeborenen 3 bis 10 Tage post partum nachgewiesen. Diese Induktion war nach der Monotherapie mit Primidon und der Primidon-Phenytoin-Kombinationstherapie am ausgeprägtesten. Diese Monooxydase greift auch in den Stoffwechsel körpereigener Substrate wie z.B. der Steroidhormone, Gallensäuren uns Fettsäuren ein.
Dies erklärt das tiefe Eingreifen der Antikonvulsiva in den Stoffwechsel des Feten.
Bei den Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter wurde die Induktion der Cytochrom-P_{450}-abhängigen Monooxydase durch den

Anstieg der alkalischen Phosphatase nachgewiesen (83).
Auch die Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (G-GT) kann auf den Anstieg o.a. Monooxydase zurückgeführt werden (73).

Vor alllem DPH wird zu 90 % an Plasma-Eiweißkörper gebunden, wodurch womöglich andere an Plasma-Eiweißkörper gebundene Substrate kompetitiv verdrängt werden.
Ein bisweilen beobachteter strumigener Effekt der DPH-Applikation wäre über diesen Mechanismus erklärlich (73).
Auch eine Beeinträchtigung des Bilirubinstoffwechsels, besonders in der kritischen Neugeborenenphase, scheint möglich (73).

Untersuchungen über mögliche mutagene und karzinogene Wirkungen der Antikonvulsiva bei den Nachkommen antikonvulsiv behandelter Frauen sind bisher erst in geringem Umfang angestellt worden (70, 73, 74).

Oxazolidinderivate besitzen eine hohe teratogene Potenz (25, 29, 106). Da sie in der Bundesrepublik Deutschland nicht angewendet werden, soll hier nicht näherdarauf eingegangen werden.

Es besteht nach wie vor Unklarheit darüber, ob andere Antikonvulsivaklassen, wie Carbamazepin und Valproinat teratogen sind; Diazepam und Succinimide scheinen nicht teratogen zu sein.

2.4.2. Zur Teratogenität verschiedener Antikonvulsiva bei Tieren

Bei Versuchen mit Mäusen und Ratten wurden unterschiedliche teratogene Wirkungen beobachtet. HARBISON et al. 1969 erzielten mit DPH-Applikationen am jeweils 10. , 11. , 12. ,14. und 15. Tag der Gestation bei Mäuseembryonen embryotoxische Wirkungen.
Das fötale Gewicht war bei Behandlung am 9. und 15. Tag signifikant und dosisabhängig erniedrigt.
Durch einmalige DPH-Injektionen wurden Ektrodaktylie, LKG-Spalten, Hydronephrosen, Hydrocephalus internus und Skettdeformitäten erzeugt.

HARBISON und BECKER wiesen 1974 nach, daß bei dem Mäusestamm SWISS'WEBSTER nach der Verabreichung eines DPH-Metaboliten geringere teratogene Schäden auftraten, als nach der Applikation von nicht metabolisiertem DPH.

Auch MACKLER et al. 1975 berichteten über gehäuftes Auftreten von Skelettanomalien bei Ratten. Gleichzeitig mit DPH und Phenobarbital wurden Inhibitoren der mitochondrialen Atmungskette verabreicht. Die auftretenden schweren Skelettdeformitäten waren nach Applikation von Phenobarbital am stärksten ausgeprägt.

Mehrere Autoren berichteten über orofaziale Fehlbildungen (20, 38, 53, 60).
ELSHOVE et al. 1975 fanden nach DPH-Applikation bei den Nachkommen von Mäusen gehäuft LKG-Spalten verglichen mit gesunden Kontrollen.
MARTZ et al. 1977 untersuchten an Mäusen die Wirkung einer kovalenten DPH-Epoxidbindung. Der Epoxidhydratase-Hemmer TCPO bewirkte bei den Nachkommen von Mäusen mit DPH-Mono-Therapie eine signifikant höhere Inzidenz von LKG-Spalten und eine Verdopplung der Letalität im Vergleich mit Kontrollen.

Auch über ZNS-Schäden bei Nachkommen antikonvulsiv behandelter Nagetiere liegen Studien vor (20, 28, 39, 53).

Bei Rhesusaffen wendete WILSON 1973 sehr hohe DPH-Dosierungen an. Neben geringfügigen Skelettdeformitäten traten vereinzelt Fehlbildungen des Urogenitalsystems auf.

Subtoxische DPH-Konzentrationen führen nach übereinstimmender Meinung zahlreicher Autoren auch zu Fehlbildungen der Nachkommenschaft derart behandelter Nagetiere (20, 38, 39, 53, 60, 101). Einige Arbeiten berichten von besonders häufig auftretenden LKG-Spalten (20, 38, 66). HARBISON et al. 1969 berichteten in diesem Zusammenhang über reduziertes Gewichts- und Längenwachstum und MACKLER et al. 1975 über Skelettanomalien.
Die zuletzt erwähnten Wirkungen sollen dosisabhängig gewesen sein (20, 28).

Die Teratogenität von Phenobarbital wurde in Rattenversuchen nachgewiesen, bei denen vor allem orofaziale Spaltbildungen und Hypoplasien des Gesichts beobachtet wurden (53).
In den angeführten Studien traten die höchsten Fehlbildungsraten nach Phenobarbitalapplikation, seltener nach DPH-Applikation auf.

Mehrere Untersucher kamen bei Versuchen mit Mäusen zu dem Ergebnis, daß DPH höhere Fehlbildungsraten induziere als Phenobarbital (21, 51, 52, 60, 61, 97).

Über die teratogene Potenz der anderen antikonvulsiven Substanzen liegen bisher nur wenige entsprechende Untersuchungen vor.
SULLIVAN et al. 1977 stellten in der Nachkommenschaft von Mäusen die mit Carbamazepin behandelt worden waren eine fünffache Steigerung der Fehlbildungsrate fest, verglichen mit unbehandelten Kontrollen; dabei waren vor allem ZNS- und Skelettdeformitäten aufgetreten.
Erhöhte Fehlbildungsraten waren ebenfalls bei den Nachkommen von Mäusen mit Primidon-, Ethosuximid- und Clonazepam-Medikation beobachtet worden (97). Nach Primidon traten dabei besonders häufig intrauterine Fruchttode auf; auch LKG-Spalten wurden gefunden.

SULLIVAN et al. 1977 gaben in ihrer Studie an Mäusen eine Gradeinteilung der teratogenen Potenz verschiedener Antikonvulsiva an. Dabei ergab sich die höchste Fehlbildungsinzidenz für DPH mit (20,9%); dies stellte im Vergleich mit Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin eine vierfache, und im Vergleich mit den Kontrollen eine sechszehnfache Steigerung dar. Die Fehlbildungsrate der Kontrollen betrug 1,3 %.
Verglichen mit den Kontrollen waren die Fehlbildungsraten von Phenobarbital (4,7%), Primidon (4,8%) und Carbamazepin (4,7%) auf das Vierfache erhöht.
Die Fehlbildungsrate für Clonazepam (2,7%) war um das Zweifache und diejenige von Ethosuximid (3,2%) um das Zweieinhalbfache im Vergleich mit den Kontrollen erhöht.

3. EIGENE UNTERSUCHUNG

3.1. Methode und Patientengut

Aus den Archiven der Ambulanz und der Stationen der NEUROLOGISCHEN KLINIK DER KLINISCHEN ANSTALTEN DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF wurden die Daten von Patientinnen ermittelt, bei denen eine Epilepsie diagnostiziert worden war.

Mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. RABE, einem ehemaligen Oberarzt der neurologischen Klinik (jetzt: Leitender Arzt der Neurologischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Krefeld) wurden nach der Datenerhebung 429 Frauen angeschrieben.

Das Ziel der Untersuchung wurde ihnen erläutert, und sie wurden mit ihren Kindern zu einer Untersuchung in das INSTITUT FÜR HUMANGENETIK UND ANTHROPOLOGIE der UNIVERSITÄT DÜSSELDORF eingeladen.

Zu dieser Untersuchung erschienen 54 der eingeladenen 429 Frauen mit insgesamt 83 Kindern.
Von den nicht erschienenen Frauen waren einige kinderlos, einige lehnten die Untersuchung ab und eine große Zahl war aus nicht zu ermittelnden Gründen zu einer Zusammenarbeit nicht bereit.

Deshalb ist diese Studie wahrscheinlich nicht auslesefrei.

Mittels eines standardisierten Interviews wurden die Daten zur Anamnese von Müttern und Kindern erhoben. Präzisierungen konnten anhand der vorliegenden Krankenakten der Mütter, ihrer zum Teil mitgebrachten Anfallskalender , sowie der Mütterpässe vorgenommen werden.

Die Kinder wurden gemeinsam von Herrn Prof. Dr. med. Frank MAJEWSKI und den beiden Medizinstudenten Joachim GILL und Bernd RICHTER untersucht. Der Untersuchungsgang orientierte sich an einem vorher erstellten Schema. Dabei konnten die Diagnosen von Herrn Prof. MAJEWSKI ohne Voreingenommenheit gestellt werden, da er vorher keine Informationen über die jeweilige Behandlung der Mutter erhalten hatte.
Wir fragten auch nach der Häufigkeit angeborener Erkrankungen in der Verwandschaft der Eltern.

Zur Ermittlung etwaiger Zusammenhänge zwischen kindlichen und mütterlichen Körpermaßen wurden Kopfumfang, Größe und Gewicht der Mütter ebenfalls gemessen.

Sämtliche Diagnosezuordnungen wurden bei den Kindern nur einmal vorgenommen.
Fünf der Kinder erhielten die Diagnose „Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie" und werden in dieser Arbeit nicht vorgestellt, sondern in der Med. Diss. von Herrn Bernd RICHTER.

Die verbliebenen 78 Kinder wurden nach folgenden Kriterien in die Diagnoseklassen U , A , F und G eingeteilt:

UNAUFFÄLLIG	(U)	
AUFFÄLLIG	(A)	mit kleineren Anomalien ohne Behandlungsbedürftigkeit
GROBE FEHLBILDUNGEN	(F)	mit Behandlungsbedürftigkeit, wie z.B. Hüftdysplasien, orofaziale Spaltbildungen und Hernien
ZEREBRAL GESCHADIGTE	(G)	mit ausgeprägten intellektuellen Leistungsverminderungen und/oder erheblichen Bewegungsstörungen

3.2. Kasuistik

Es wurden 54 Mütter mit 83 Kindern untersucht. Dabei wurde bei 11 von 78 Kindern (14,1 %) die Diagnose F und bei 6 von 78 Kindern (7,7 %) die Diagnose G gestellt.

Im folgenden werden die Anamnesen der Kinder und Mütter dargestellt.

ZEICHENERKLÄRUNG:

Anf.	=	Krampfanfälle
Antikonv.	=	Antikonvulsiva
FA	=	Familien-Anamnese
FB	=	Fehlbildungen
GM-Anf.	=	Grand-Mal-Anfälle
J	=	Jahre
KG	=	Körpergewicht
KL	=	Körperlänge
KU	=	Kopfumfang
Lj	=	Lebensjahr
LKG-Spalte	=	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
M	=	Monat
PM-Anf.	=	Petit-Mal-Anfälle
op.korr.	=	operativ korrigiert
SS	=	Schwangerschaft

3.2.1 Kinder mit GROBEN FEHLBILDUNGEN (G)

1. Gerhard Sch. (geb.: 16.06.1974)

Mutter: Alter bei Geburt des Kindes: 28 J, geschieden, Hausfrau. Beruf des Kindesvaters Arbeiter. Kind aus 3. SS.
FA : Mutter litt an Leukämie
Untersuchungsdaten: KG: 114 kg, KL: 167,5 cm, KU: 56,5 cm.
Epilepsie : genuin, seit dem 13. Lj.
Anf. in der SS : keine.
Antikonv. in der SS : Maliasin (Phenobarbital), Dosierung ließ sich nicht eruieren.
SS-Verlauf : o.B.

Kind: Geburt: Am Termin, KG: 4 180 g, KL: 58 cm, KU: 35 cm.
Entwicklung postnatal : Sprechen : 15. M, Freies Laufen 18. M. Trocken: 19.M.
Untersuchung im Alter von 5 1/2 J, KG: 21 kg, KL: 111 cm, KU: 51 cm, Canthi medial: 25mm, lateral: 84 mm, Cornea: 11 mm.
FEHLBILDUNGEN: Inguinalhernie und Hodenhochstand rechts, op.korr.; Phimose, op.korr.

2. Uwe W. (geb.: 10.03.61)

Mutter: Alter bei Geburt des Kindes: 17 bis 18 J., verheiratet, Hausfrau. Beruf des Kindesvaters: ?, Kind aus 1. SS, Kind aus 2. SS: Heike W.= Diagnose: A.
FA: o.B.
Untersuchungsdaten: wurden nicht erhoben.
Anf. in der SS: keine.
Antik. in der SS: keine.
SS-Verlauf: o.B.

Kind : Geburt am termin, KG, KL und KU nicht bekannt.
Entwicklung postnatal : keine Angaben, bis auf die Mitteilung über häufiges Erbrechen als Neugeborenes.
Untersuchung im Alter von 18 1/2 J, Untersuchungsdaten wurden nicht erhoben. Ansonsten: gesteigerte Muskeleigenreflexe.
FEHLBILDUNGEN: Umbilikalhernie, op.korr.

3. Thomas U. (geb.: 09.07.1968)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 19 J, verheiratet, Hausfrau. Beruf des Kindesvaters: Arbeiter. Kind aus 2. SS.
FA : o.B.
Untersuchungsdaten: KG: 77 kg, KL: 177,5 cm, KU: 57,5 cm.
Epilepsie: genuin, GM-Anf., Aufwachepil. seit dem 16.Lj.
Anf. in der SS : „mehrere".
Antikonv. in der SS : Mylepsinum (Primidon) und Suxinutin (Ethosuximid): je 750 mg.
SS-Verlauf : ansonsten o.B.

Kind : Geburt am termin, KG: 3 800 g, KL, KU ?.
Entwicklung postnatal : Freies Laufen 12. M, Trocken 24.M, Sprechen verspätet, Besuch einer Sprachschule.
Untersuchung im Alter von 10 1/12 J, KG: 33kg, KL: 150,2 cm, KU: 53,2 cm, Canthi medial: 33, lateral 102 mm, Cornea: 12 mm. Funktionelles Systolikum 2°,diskrete psychomotorische Retardierung, Sprachschule, in der Grundschule meist mangelhafte Leistungen.
FEHLBILDUNGEN: Lippenspalte bilateral und Gaumenspalte, op.korr., Hypospadie.

4. Claudia U. (geb.: 16.09.1970)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 20 2/12 J, sonstige Daten wie bei Kind Thomas U. (F/Nr.3).

Kind : Geburt am termin, KG 2 750 g, KL 52 cm, KU ?.
Entwicklung postnatal : Freies Laufen 3 - 4 J, Sprechen 3 - 4 J, Trocken 5 J.
Untersuchung im Alter von 9 3/12 J, KG: 31,5 kg, KL 139 cm, KU 52 cm, Canthi medial: 31, lateral: 96 mm, Cornea 12 mm.
Deutliche psychomotorische Retardierung.
EEG o.B., anamnestisch: einige Krampfanfälle, z. Zt. Besuch der Sonderschule.
FEHLBILDUNGEN: LKG-Spalte links, op.korr., Hypoplasien der Finger-Endphalangen, Hydrocephalus internus.

5. Sandra W. (geb.: 23.12.1977)

Mutter: Alter bei Geburt des Kindes 22 5/12 J, verheiratet, Angestellte. Kindesvater kaufmännnischer Angestellter. Kind aus 2. SS.
FA : beide Eltern der Mutter litten unter Epilepsie, ebenso ihr Schwiegervater.

Untersuchungsdaten : KG 65,5 kg, KL 164,5 cm, KU 55 cm.
Anf. in der SS : in mens VII und VIII 2 GM-Anf., während der gesamten SS PM-Anf.
Antikonv. in der SS : 100 mg Zentropil/die .
SS-Verlauf : Schmierblutungen in mens I - III.
Epilepsie : psychomot. Anf. und GM-Anf. seit dem 7.Lj genuine Epilepsie.

Kind : Geburt 3 Tage vor Termin, KG 3 920 g, KL 54 cm, KU ?.
Entwicklung postnatal : Freies Laufen 14.M, noch nicht trocken, spricht Einwortsätze.
Untersuchung im Alter von 1 6/12 J, KG 12kg, KL 83 cm, KU 47 cm.
FEHLBILDUNGEN : kongenitale Umbilikalhernie.

6. Frank G. (geb.: 20.11.1968)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 27 1 2 J, verheiratet, Angestellte. Beruf des Kindesvaters ? , Kind aus 1.SS.
FA : Phokomelie bei dem Bruder ihrer Mutter.
Untersuchungsdaten : KG 60 kg, KL 163 cm, KU 55 cm.
Epilepsie : symptomatisch, im Alter von 18 M erster Anf. nach Masern-Enzephalitis, Jackson-Anf. bis zur 1. SS.
Anf. in der SS : 1 GM-Anf. in der 33. SSW.
Antikonv. in der SS : keine.
SS-Verlauf : ansonsten o.B.

Kind : Geburt Sectio am Termin, KG 3 500 g, KL 52 cm, KU ?.
Entwicklung postnatal : Freies Laufen 14.M, Trocken 24. M, Sprechen 12.M.
Untersuchung im Alter von 10 6/12 J, KG 37,5 kg, KL 149,5 cm, KU 54,5 cm.
Sonstiges : Psyche aufgeweckt, in der Grundschule gute Leistungen.
FEHLBILDUNGEN : Inguinalhernie links, op.korr., linkskonvexe BWS-Skoliose.

7. André R. (geb.: 05.02.1976)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 30 9/12 J, verheiratet, Hausfrau. Beruf des Kindesvaters Angestellter. Kind aus 1. SS, Gemini,Schwester: Nicole R./Diag.:A.
FA : o.B.
Untersuchungsdaten : wurden nicht erhoben.
Epilepsie : genuin, PM-Anf. seit dem 18.Lj.
Anf. in der SS : PM-Anf. in der gesamten SS.
Antikonv. in der SS : Ergenyl (Na-Valproinat) 300 mg/die.
SS-Verlauf : Herpes-Zoster Infektion (Zeitpunkt war nicht erfragbar).

Kind : Geburt : 35. SSW, small-for-date, Inkubatorbehandlung, KG 2 o50 g, KL 44 cm, KU ?.
Entwicklung postnatal: Freies Laufen 16 M, noch nicht trocken, spricht z.Zt. Einwortsätze.
Untersuchung im Alter von 3 6/12 J, KG 17 kg, KL 104 cm, KU 52 cm, Canthi medial: 30, lateral 85 mm, Cornea 12 mm. Hypertelorismus, verbreiterte Nasenwurzel und -spitze.
FEHLBILDUNGEN : Inguinalhernie, op.korr., Zähne hypoplastisch, ca. handtellergroßes Hämangiom auf dem rechten Unterschenkel, Phimose, op.korr.
Sonstiges : Psyche aufgeweckt, mit Verdacht auf Hydrozephalus im 4. M stationär in der Kinderklinik der Städt. Krankenanstalten Duisburg.

8. Stephan H. (geb.: 27.12.1967)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 29 11/12 J, verheiratet, Kind aus 1. SS, Kind aus 2.SS: Kirstin H.: Diag.F/Nr.3
FA : Bruder der Mutter leidet an Epilepsie, Tante der Mutter wurde während des Faschismus im Zuge der Vernichtungsaktionen psychisch Kranker („Euthanasie") ermordet, sie soll angeblich an Epilepsie gelitten haben.
Epilepsie : genuin, PM- und GM-Anf. seit dem 14.Lj.
Anf. in der SS : keine.
Antikonv. in der SS : keine.
SS-Verlauf : bis zum Ende des ersten Trimenons

Kind : Geburt 14 Tage über Termin, KG 3 850 g, KL 54 cm, KU 35 cm, Apgar 10.
Postnatale Entwicklung : Freies Laufen 12. M, Sprechen 18. M, Trocken 18. M.
Untersuchung im Alter von 11 6/12 J, KG 23,5 kg, KL 119,5 cm, KU 35 cm.
Sonstiges : Psychomotorisch normal, Schmelzhypoplasie der Zähne.
FEHLBILDUNGEN : Inguinalhernie links.

9. Kirstin H. (geb.:06.12.1972)

Mutter: Alter bei Geburt des Kindes 32 8/12 J, alle weiteren Daten wie bei Stephan H. (F/Nr.8).

Kind : Geburt am Termin, KG 3 600 g, KL 55 cm, KU 34 cm, Apgar 10.
Postnatale Entwicklung : Freies Laufen 14 M, Sprechen 18 M, Trocken 36 M, wegen vorübergehenden Stotterns im 4. Lj erfolgreicher Besuch einer Sprachschule.
Untersuchung im Alter von 6 8/12 J, KG 40 kg, KL 13 cm, KU 53,5 cm.
Multiple Naevi, im 2. Lj. EEG- Kontrolle im Martinus-Hospital Düsseldorf (Anlaß war nicht erfragbar), Sommersprossen, Schulleistungen mäßig.
FEHLBILDUNGEN: Inguinalhernie links.

10. Ulli H. (geb.: 13.03.71)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 28 10/12 J, verheiratet, Hausfrau. Kind aus 1. SS., Kind aus 2.SS Winfried J. :
Diag.: A.
FA : o.B.
Untersuchungsdaten : KG 71,5 kg, KL 161 cm, KU 56 cm.
Epilepsie : symptomatisch, Verdacht auf frühkindlichen Hirnschaden, jetzt Residualepilepsie, Anf. seit dem 19. Lj.
Anf. in der SS : 1 GM-Anf. kurz vor dem Termin.
Antikonv. in der SS : 1. Trimenon: Comital 1 Tbl/die (100 mg Phenobarbital + 50 mg Phenytoin)
2. Trimenon: keine
3. Trimenon: keine
SS-Verlauf: ansonsten o.B.

Kind : Geburt 7 Tage über den Termin, KG 3 250 g, KL 52 cm, KU ?.
Postnatale Entwicklung : Freies Laufen 14. M, Sprechen „normal", Trocken 3 1/2 J.
Untersuchung im Alter von 8 6/12 J, KG 31 kg, KL 129 cm, KU 53,5 cm, Canthi und Cornea ?, mongoloide Lidachsen, frontale Zahn-Schmelzhypoplasien.
Sonstiges : nach Fieberkrämpfen EEG-Kontrolle im Städt. Krankenhaus Düsseldorf-Gerresheim: o.B., schulische Leistungen: oberes Mittelfeld.
FEHLBILDUNGEN : Inguinalhernie mit Hydrozele rechts.

11. Markus K. (geb.: 18.08.1974)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 24 2/12 J, verheiratet, Kind aus 1. SS, Kind aus 2. SS: Andrea K: Diag.: A. FA : o.B.
Epilepsie : genuin, GM-Aufwachepilepsie seit dem 13. Lj.
Anf. in der SS : keine.
Antikonv. in der SS : Mylepsinum 125 mg/die.
SS-Verlauf : o.B.

Kind : Geburt am Termin, KG 3 410 g, KL 54 cm, KU ?, Apgar 10.
Postnatale Entwicklung: Freies Laufen 11.M, Sprechen 2 1/2 J, Trocken 2 1/2 J.
Untersuchung im Alter von 4 11/12 J, KG 19,5 kg, KL 83 cm, KU 51 cm.
Klinodaktylie beidseits.
FEHLBILDUNGEN : Umbilikalhernie, op.korr.

3.2.2. Zerebral geschädigte Kinder (G)

1. Bärbel G. (geb.: 16.10.63)

Mutter: Alter bei Geburt des Kindes 27 6/12 J, geschieden, Arbeiterin. Kindesvater Angestellter. Kind aus 1. SS.
FA: o.B.
Untersuchungsdaten: KG 57 kg, KL ? , KU 53 cm.
Epilepsie : genuin, GM-Anf. und psychomot. Anf. im Aufwachen seit dem 15. Lj.
Anf. in der SS : nie völlig anfallsfrei 1. schwerer schwerer GM-Anf. in mens VII.
Antikonv. in der SS : Zentropil 600 mg/die.
SS-Verlauf : ansonsten o.B.

Kind : Geburt am Termin, KG 3 000 g, KL / KU ? .
Entwicklung postnatal : keine präzisen Daten erfragbar !
Untersuchung im Alter von 15 10/12 J, KG 73,5 kg (!), KL 152,5 cm, KU 52,5 cm (3.Perzentile). Mittelgesicht und Jochbeine weit ausladend, neurolog. grob orientierend o.B.

ZEREBRALE SCHÄDIGUNG : Intelligenzquotient nach HAWIK: 71 Punkte, Schule für Lernbehinderte wird mit mäßigem Erfolg besucht.

2. Friedhelm St. (geb.: 14.03.1965)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 24 2/12 J, verheiratet, Hausfrau. Kind aus 1. SS. Kind aus 2. SS: Wolfgang St.
Diag.: A.
FA : o. B.
Untersuchungsdaten : KG 70 kg, KL 165 cm, KU 54 cm.
Epilepsie: genuin, Aufwachepil. seit dem 21. Lj.
Anf. in der SS: 2 GM-Anf. in mens IV.
Antikonv. in der SS : Mylepsinum 1 000 mg/die (!).
SS-Verlauf : ansonsten o.B.

Kind : Geburt Sectio bei Nabelschnurumschlingung, Geburtsdaten nicht erfragbar.
Entwicklung postnatal : regelrechte Meilensteine.
Untersuchung im Alter 14 1/2, KG 54,7 kg, KL 168,5cm, KU 52,1 cm (= 2. Perzentile).
Canthi med.: 31 mm, lat.: 63 mm, Cornea ? . Epikanthus (angedeutet), Synophris, Brachymetatarsie 5 beiseits, grobe Facies, volles Lippenrot (keine eindeutige Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie).
Test-Ergebnisse: Test beim schulpsycholog. Dienst

in Osterrath (Anfrage wurde von dort nicht beantwortet)
Karyogramm (ohne patholog. Befund) anlässlich stat. Behandlg. in der Kinderklinik der Städt. Krankenanstalten Krefeld.
Im Rahmen einer stat. Behandlg. in der Kinder- und Jugendpsychiatrie Viersen/Süchteln wurden autistische Tendenzen beobachtet.

ZEREBRALE SCHÄDIGUNG : Sonderschule (f. Lernbehinderte)
Intelligenzminderung

3. Martina K. (geb.: 03.01.1978)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 27 7/12 J, verheiratet, Hausfrau, Kind aus 1. SS.
FA : o. B.
Untersuchungsdaten : KG 59 kg, KL 154 cm, KU 55,5 cm.
Epilepsie: symptomatisch, psychomot. Anf. mitAbsencen.
Anf. in der SS.: 3 Anf. im I. Trimenon.
Antikonv. in der SS : keine.
SS-Verlauf : ansonsten insulinpflichtiger Diabetes.

Kind : Geburt Sectio am Termin, KG 4 300 g, KL 43 cm, KU ?.
Entwicklung postnatal: in den ersten Monaten Hypertonus der Muskulatur (anamnestische Angabe der Mutter).
Untersuchung im Alter von 16 M, KG 9 kg, KL 75 cm, KU 47 cm, leichte Spitzfußstellung, wegen des Hypertonus seit dem 9. M beturnt im Zentrum Für Bewegungsgestörte Kinder in Mühlheim/Ruhr (Anfrage wurde von dort nicht beantwortet).

ZEREBRALE SCHÄDIGUNG : Hypertonus der Muskulatur.

4. Frank L. (geb.: 31.10.1968)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 27 2/12 J, verheiratet, Kindesvater Angestellter. Kind aus 1. SS. Kind aus 2. SS: Mark L.: Diag.: A.
FA :o.B.
Untersuchungsdaten : KG 71 kg, KL 158 cm, KU 54,cm.
Epilepsie : genuin, Aufwachepil. seit dem 21. Lj.
Anf. in der SS : keine.
Antikonv. in der SS : Zentropil 400 mg/die.
SS-Verlauf: o.B.

Kind : Geburt am Termin, Vakuum-Extraktion, KG 3 000g,KL 53 cm.
Entwicklung postnatal : Freies Laufen 14. M, Sprechen Einwortsätze im 10.M, Trocken 2 1/2 J.
Untersuchung im Alter von 10 7/12 J, KG 47,5 kg, KL 141,5 cm, KU 55,5 cm, Canthi med.: 29 mm, lat.: 98 mm, Cornea: 12 mm, leicht mongoloide Lidachsen, Facies vergröbert, volles Lippenrot. Keine Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie (Diapositiv liegt vor).

ZEREBRALE SCHÄDIGUNG : Sonderschule (f. Lernbehinderte) mit meist mangelhaften Leistungen seit dem 1. Schuljahr, Kontaktarmut, Intelligenztest beim schulpsychologischen Dienst (keine Rückantwort auf Anfrage).

5. Petra P. (geb.: 11.08.1978)

Mutter : Alter bei Geburt des Kindes 30 4/12 J, verheiratet, Pflegehelferin. Kindesvater Elektroinstallateur. Kind aus 1 SS.
FA : o. B.
Untersuchungsdaten : KG 85 kg, KL 159 cm, KU 51 cm (= Mikrozephalus)
Fehlbildungen der Zehen : Digiti III rudimentär.
Epilepsie : genuin, Anf. seit dem 2. Lj.
Anf. in der SS: keine .
Antikonv. in der SS : keine.

Kind : Geburt Sectio, 6 Tage über Termin, KG 3 350 g, KL 51 cm, KU 33 cm, Apgar 8 / 9 / 10.
Entwicklung postnatal : mäßige Stehbereitschaft zum Zeitpunkt der Untersuchung, muskulärer Hypertonus, wird seit dem 3. M im Zentrum Für Bewegungsgestörte Kinder (Düsseldorf Brinkmannstr.) beturnt (keine Rückantwort auf Anfrage).
Untersuchugn im Alter von 9 M, KG 8 500 g, KL 71 cm, KU 42,9 cm (= 2.Perzentile), Canthi med: 27 mm, lat.: 77 cm, Cornea 13 mm.

Hypertonus der Armmuskulatur beidseitig. Extremitätenfehlbildungen: Hypoplasie beider Daumen-Endphalangen (proximal abgesetzt und nicht opponierbar) III. Zehen beidseitig hypoplastisch, Brachyzephalus, mäßige Retrogenie, verbreiterte Nasenwurzel.

ZEREBRALE SCHÄDIGUNG : Hypertonus der Armmuskulatur.

6. Martin P. (geb.: 22.07.1972)

Mutter: Alter bei Geburt des Kindes 33 3/12 J, verheiratet, Kind aus 1. SS, Kind aus 2. SS: Monika P.:
Diag.: A.
FA : o.B!
Untersuchungsdaten : KG 63 kg, KL 153 cm, KU 54 cm.
Epilepsie: genuin, GM-Epilepsie mit psychomot. Anf. seit dem 32. Lj.
Anf. in der SS : mehrere in jedem SSM !
Antikonv. in der SS : Zentropil 300 mg/die.
SS-Verlauf : ansonsten o.B.

Kind : Geburt am Termin, KG 3 480 g, KL 50 cm, KU ?.
Entwicklung postnatal : am 8. Tag post partum wurde er aufgrund einer Zyanose in der Frauenklinik der Univ. Düsseldorf behandelt.
Im 2. Lj Diagnose eines Spitzfusses.
2 GM-Anf. (Sommer 1976 / Herbst 1977), im Kontroll-EEG Krampfpotentiale,
antikonvulsive Therapie: Tegretal 400 mg/die.

Untersuchung: im Alter von 7 1/2 J, KG 25 kg, KL 121 cm, KU 52,5 cm, Canthi med.: 29 mm, lat: 92 mm, Cornea: 12 mm, Brachy- und Clinodaktylie digiti 5 beidseitig, Brachyzephalus.

ZEREBRALE SCHÄDIGUNG: Beinbetonte Triparese: spastische Parese rechter Arm und beide Beine; linker Arm frei.

3.3. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Es wurden 83 Kinder von 54 epilepsiekranken Müttern untersucht. Dabei wurde nach Fehlbildungen, zerebralen Schädigungen und deren Ursachen gesucht.
In der Darstellung der Ergebnisse sind diejenigen fünf Kinder nicht mitaufgeführt, bei denen die Diagnose „Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie" gestellt wurde.

Im folgenden werden die Daten der übrigen 78 Kinder von insgesamt 54 Müttern dargestellt.

3.3.1. Häufigkeiten der Diagnosen der Kinder im gesamten Patientengut

UNAUFFÄLLIG	(U)	12	von	78	Kindern	(15,4 %)
AUFFÄLLIG	(A)	49	"	78	"	(62,8 %)
GROBE FEHLBILDUNGEN	(F)	11	"	78	"	(14,1 %)
ZEREBRAL GESCHÄDIGT	(G)	6	"	78	"	(7,7 %)

Abb. 1 gibt diese Ergebnisse graphisch wieder.

3.3.2 Häufigkeit der Diagnosen der Kinder behandelter und nicht behandelter Mütter

Aus Abb 2 ist ersichtlich, daß Kinder behandelter Mütter ungefähr gleich häufig fehlgebildet waren wie Kinder unbehandelter Mütter. Kinder behandelter Mütter waren geringfügig häufiger zerebral geschädigt, als Kinder unbehandelter Mütter.

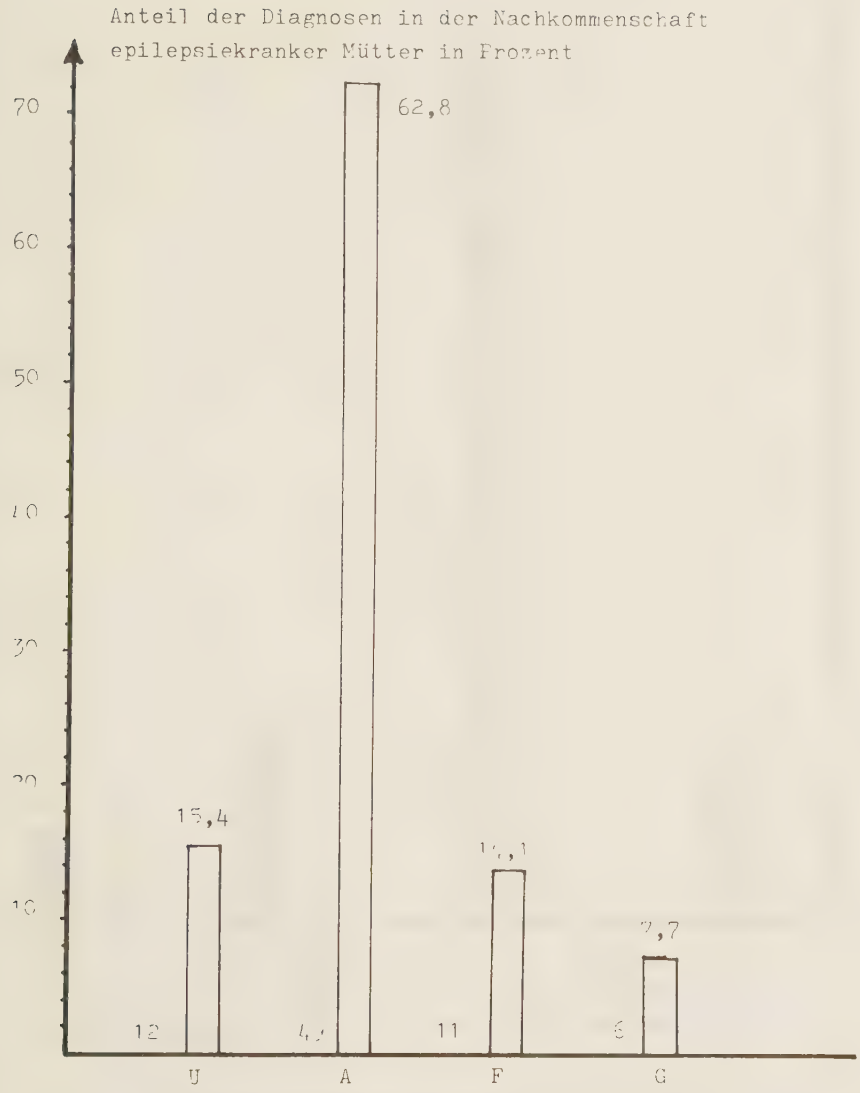


Abb. 1: Häufigkeit der Diagnosen der Kinder im gesamten Patientengut n = 78

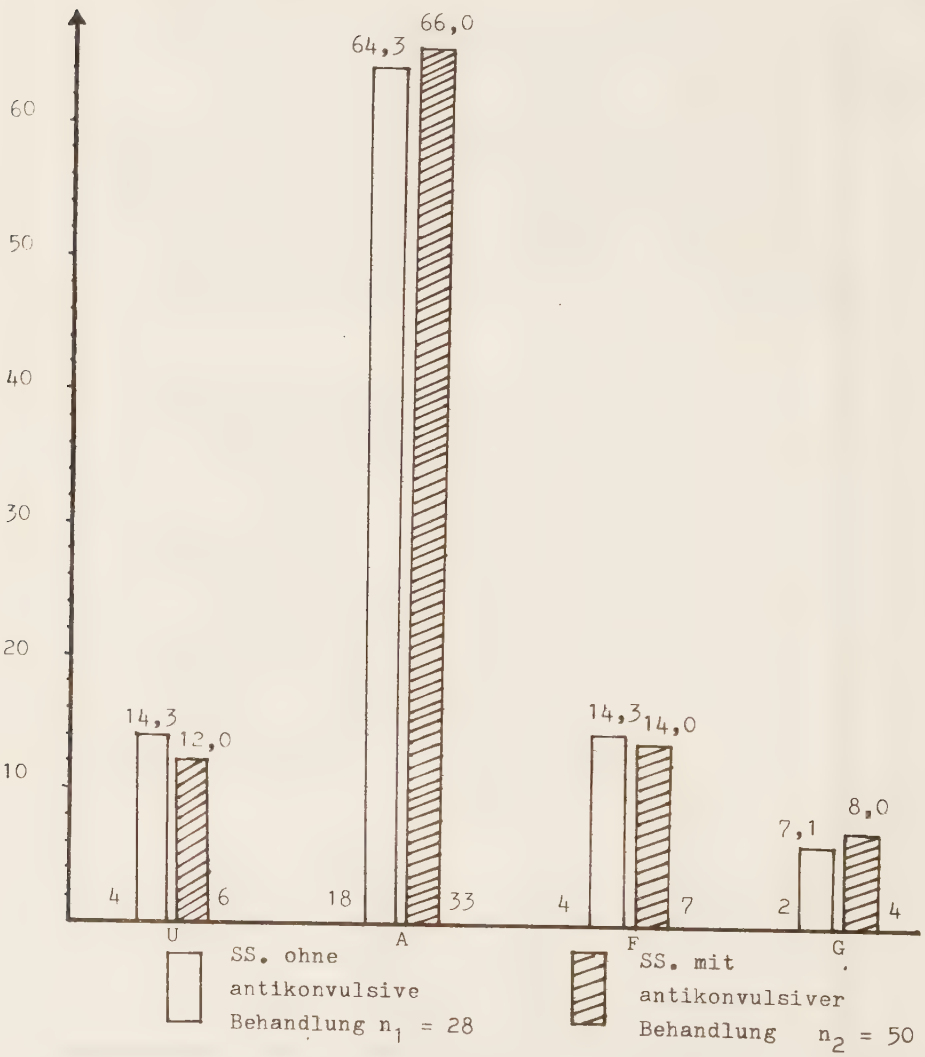
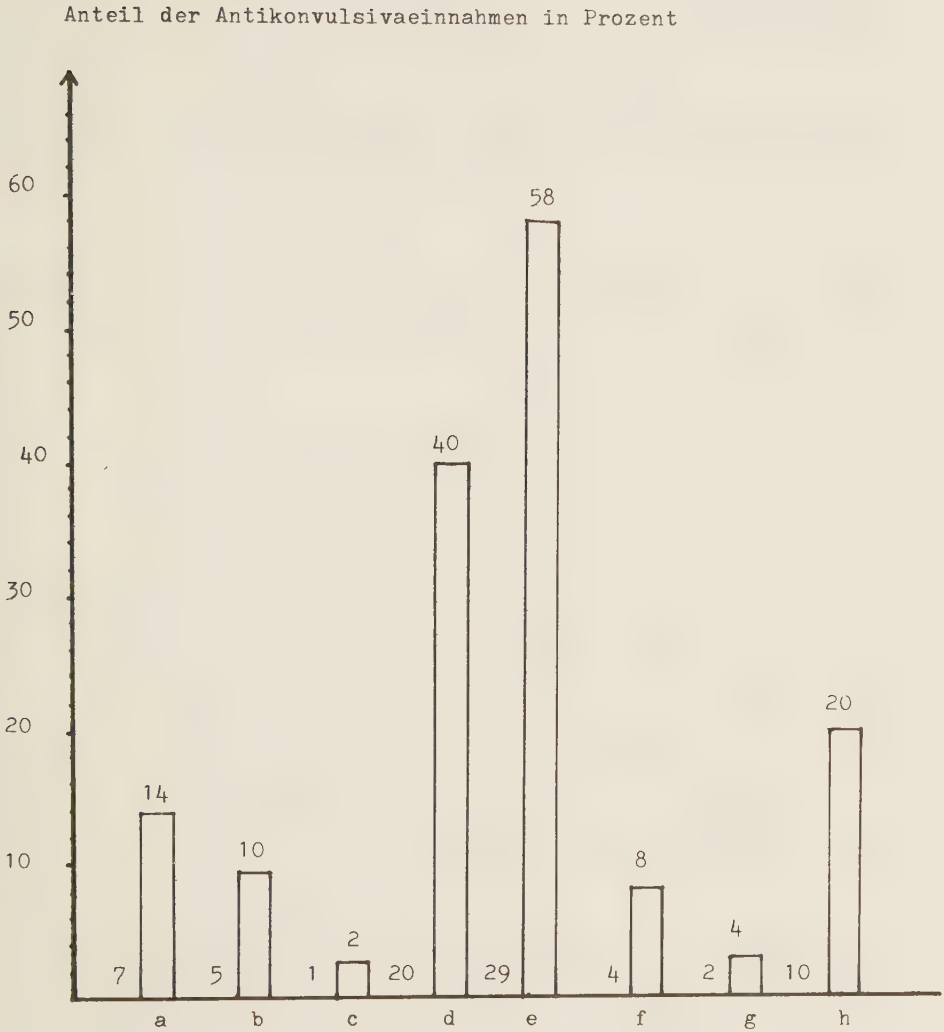


Abb. 2: Häufigkeit der Diagnosen bei den Kindern behandelter und nicht behandelter epilepsiekranker Mütter n = 78



Schlüssel : a) Barbiturate b) Carbamazepine c) Clonazepam
d) Hydantoine e) Primidon f) Sultiam
g) Valproinat h) Suximid

Abb. 3 : Häufigkeit der verschiedenen Antikonvulsivaeinnahmen

n = 50

Die verschiedenen Häufigkeiten bei der Einnahme der Antikonvulsiva sind in Abb. 3 dargestellt. Primidon (58 %) wurde am häufigsten verabreicht, am zweithäufigsten (40 %) Hydantoine. Die Addition der Häufigkeiten von Barbituraten und Primidon ergibt 72 %.

In Tab. 5 sind die Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen in Abhängigkeit verschiedener Antikonvulsivaeinnahmen dargestellt. Dabei wurde nach Mono- und Kombinationstherapie aufgetrennt.

SS mit und ohne Behdlg	Häufigkeiten der Diagnosen bei 78 Kindern			
Art und Anzahl der Präparate	U	A	F	G
Barbiturate (n=20)	2 (10 %)	14 (70 %)	3 (15 %)	1 (5 %)
Hydantoine (n=8)	2 (25 %)	2 (25 %)	1(12,5%)	3 (38 %)
Barbiturate u. Hydantoine (n=8)	1 (12,5%)	6 (75 %)	1(12,5%)	0 0
Barbiturate u. Verschiedene (n=17)	0 0	14 (82 %)	3(18 %)	0 0
Verschiedene (n=10)	1 (10%)	8 (80 %)	1(10 %)	0 0
Kontrollen ohne Behdlg. (n=28)	7 (25 %)	17 (61 %)	2(7,1%)	2 (7,1%)

Tab. 5: Abhängigkeit der verschiedenen Diagnosen von den verschiedenen Antikonvulsivaeinnahmen

Nach Monotherapie mit Barbituraten (Primidon eingeschlossen) beobachteten wir grobe Fehlbildungen und zerebrale Schädigungen doppelt so häufig wie bei unauffälligen Kindern.
Hinsichtlich der Hydantoin-Mono-Therapie ergaben sich ähnliche Zahlenverhältnisse (50,5 % : 25 %).

Kombinationsbehandlungen mit Barbiturat-Hydantoin-Kombinationen bewirkten nach den vorliegenden Ergebnissen keine gesteigerte Inzidenz von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen. Dasselbe trifft auch für die Kombinationen von Barbituraten mit anderen Antikonvulsiva als Hydantoinen zu.

Grobe Fehlbildungen wurden am häufigsten bei Kindern von Müttern mit einer Kombinationsbehandlung von Barbituraten und anderen Antikonvulsiva als Hydantoinen und bei Kindern mit Barbiturat-Mono-Therapie gesehen.

Zerebrale Schädigungen traten am häufigsten nach Hydantoin-Monoi-Therapie auf.

3.3.3. Schwangerschaften mit Anfällen und Häufigkeit der Diagnosen

TERAMO et al. haben 1979 nachgewiesen, daß sich die Partialdrücke der mütterlichen Blutgase bei Krampfanfällen in der Schwangerschaft verändern. Dies führt zu einer gleichzeitigen Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung des Feten.

In der vorliegenden Studie war es nicht möglich gewesen, von den Müttern zuverlässige Angaben über Zeitpunkt und Anzahl der Anfälle, vor allem während des I. Trimenons, zu erhalten. Demzufolge wurde bei der Niederlegung der Anfallsdaten keine Unterscheidungen in bezug auf das jeweilige Trimenon vorgenommen.

Insgesamt traten in 46 von 78 Schwangerschaften (59 %) Anfälle auf. Bei 15 dieser 46 Schwangerschaften wurden keine Antikonvulsiva eingenommen.

Die verbleibenden 31 Schwangerschaften antikonvulsiv behandelter Frauen werden in Abb. 4 nach der Häufigkeit der Diagnosen aufgeführt. Als Kontrollgruppe dienten Kinder antikonvulsiv behandelter Mütter ohne Anfälle in der Schwangerschaft.
Grobe Fehlbildungen traten bei Kindern unbehandelter Mütter ein wenig häufiger auf, als bei Kindern behandelter Mütter.
Zerebrale Schädigungen wurden bei Kindern von Müttern mit Anfällen in der Schwangerschaft häufiger gesehen, als bei Kindern von Müttern ohne Anfälle.

Abb. 4 : Anfallsfreie und nicht anfallsfreie Schwangerschaften mit antikonvulsiver Behandlung und Häufigkeit der Diagnosen der Kinder n = 50

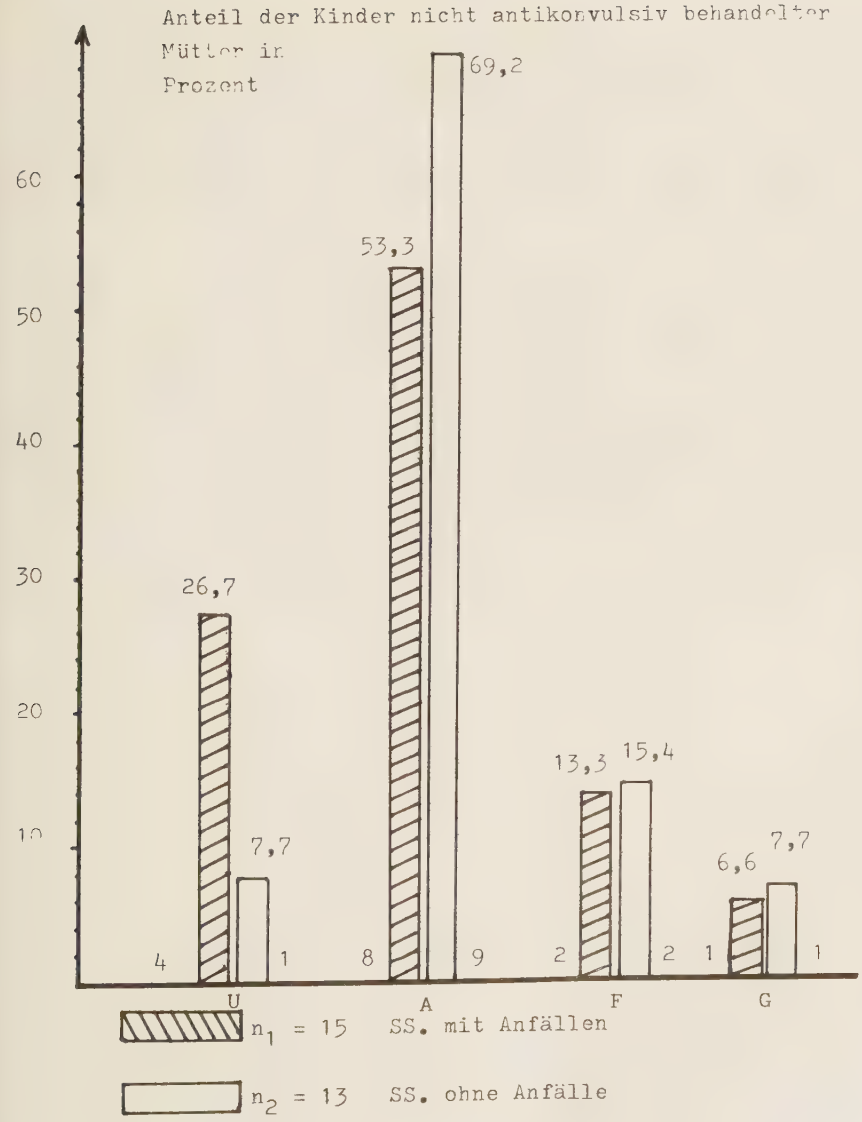


Abb. 5: Nicht antikonvulsiv behandelte Schwangerschaften mit und ohne Anfallsfreiheit und Häufigkeit der Diagnosen n = 28

Um Rückschlüsse aus dem womöglichen Zusammenwirken antikonvulsiver Therapie und von Anfällen in der Schwangerschaft ziehen zu können, wurden in Abb. 5 Kinder unbehandelter Mütter mit und ohne Anfälle in der Schwangerschaft in bezug auf die verschiedenen Diagnosen verglichen.
Für diese Kinder ergaben sich etwa gleichbleibende Häufigkeiten bei groben Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen unabhängig vom Auftreten oder Nichtauftreten von Anfällen in der Schwangerschaft.

In Abb. 6 werden Schwangerschaften mit Anfällen und die Diagnosen der Kinder in Abhängigkeit erfolgter / nicht erfolgter Antikonvulsivabehandlung dargestellt. Kinder behandelter Mütter wiesen etwa gleich häufig Fehlbildungen und zerebrale Schädigungen auf wie Kinder unbehandelter Mütter.

In Abhängigkeit vom Typ der mütterlichenAnfallserkrankung sind in Abb. 7 die 50 antikonvulsiv behandelten Schwangerschaften mit der Häufigkeit der Diagnosen aufgeführt.
Bei genuiner Epilepsie der Mutter war die Häufigkeit der Fehlbildungen geringfügig und die Häufigkeit zerebraler Schädigungen deutlich gesteigert verglichen mit Kindern von Mütttern mit einer symptomatischen Epilepsie.

Alle Differenzen sind wegen der kleinen Zahlen jedoch nicht statistisch signifikant.

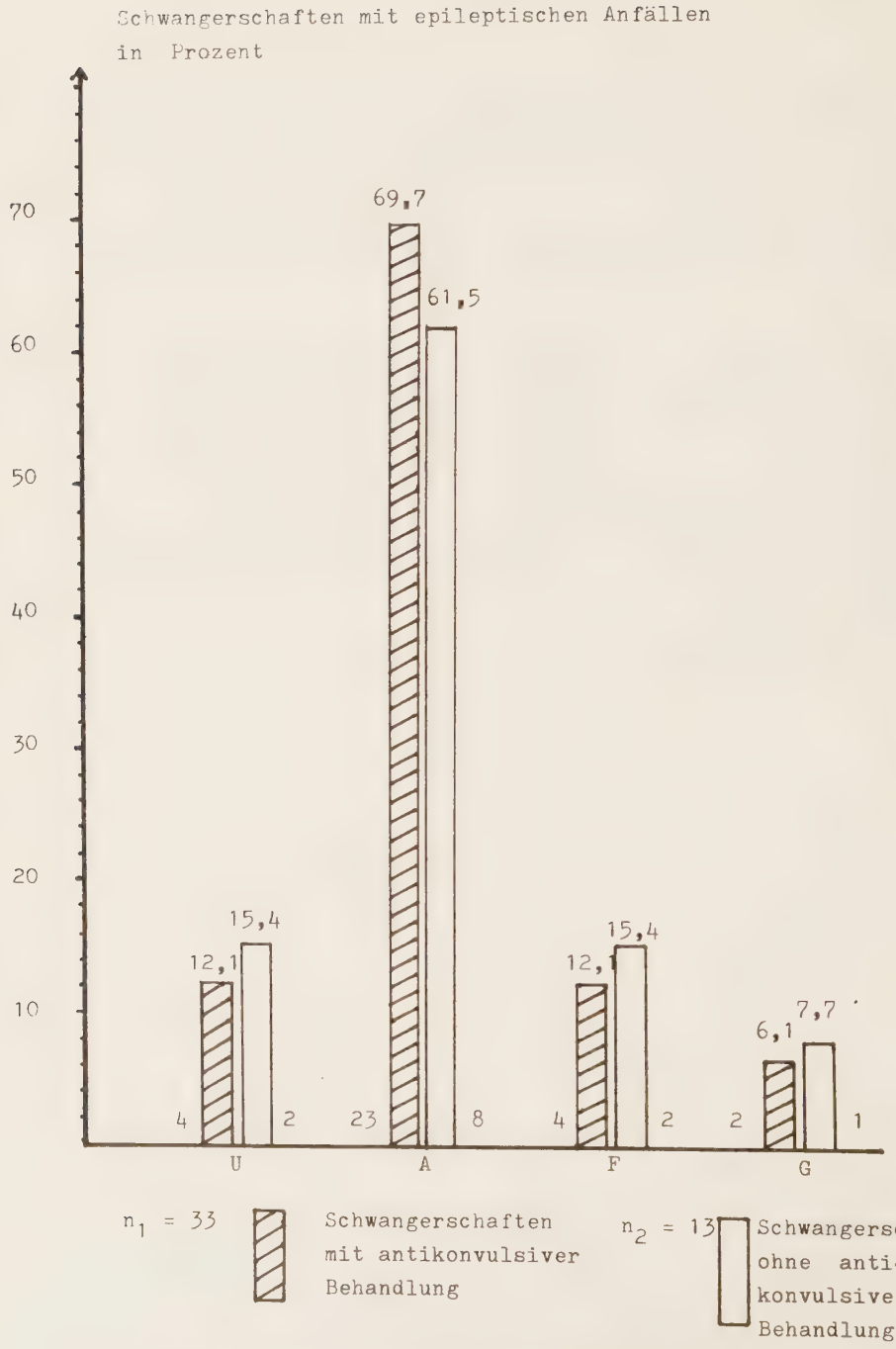


Abb. 6: Schwangerschaften mit Anfällen mit und ohne Antikonvulsivabehandlung und Häufigkeit der Diagnosen n = 46

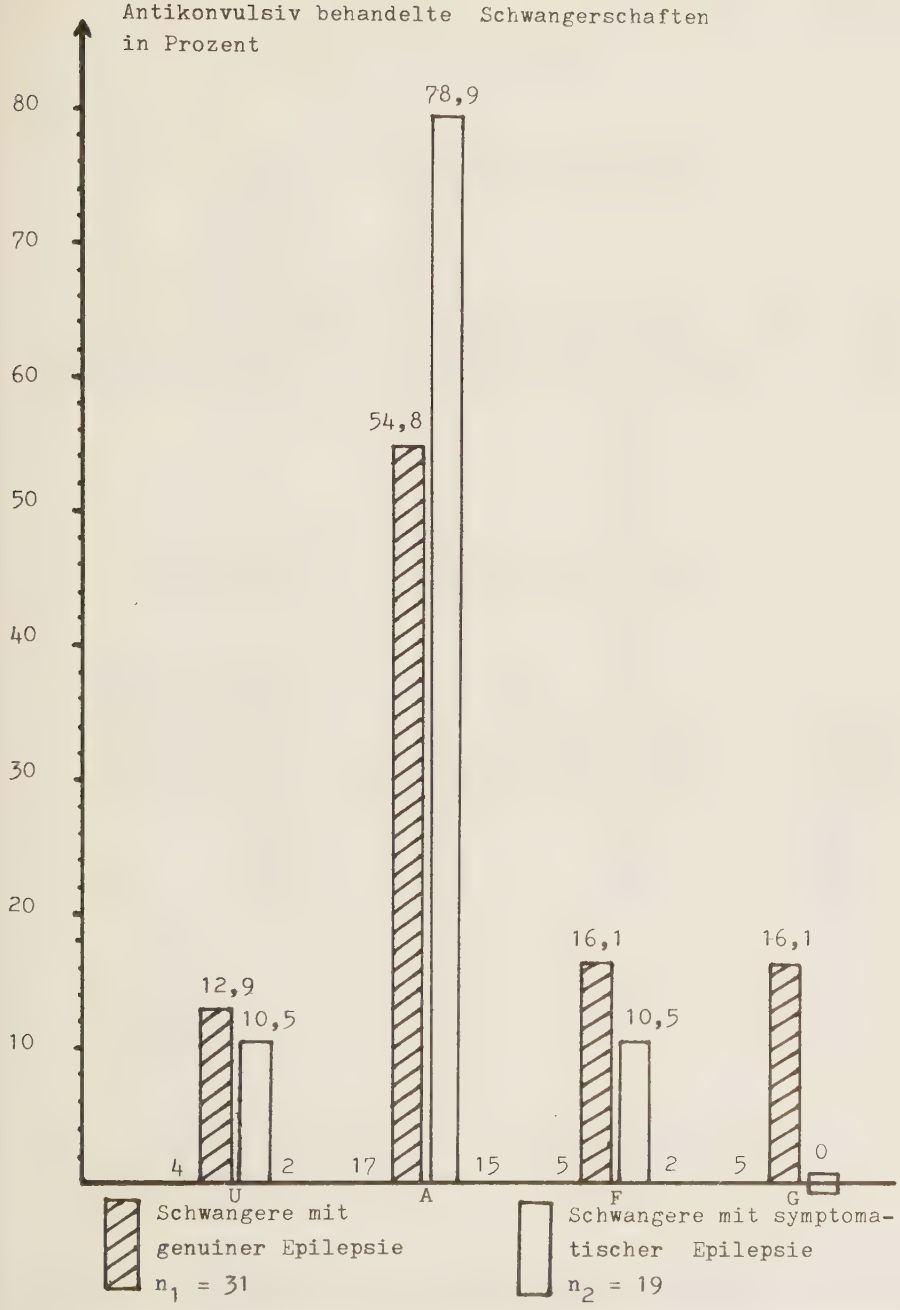


Abb. 7 : Schwangerschaften mit antikonvulsiver Behandlung und Häufigkeit der Diagnosen in Abhängigkeit vom Typ der mütterlichen Anfallserkrankung n = 50

3.3.4. Fehlbildungen bei Kindern behandelter und nicht behandelter Mütter

Grobe Fehlbildungen treten bei Kindern behandelter Mütter gleich häufig auf wie bei Kindern unbehandelter Mütter. Werden an Fehlbildungen nur Hernien berücksichtigt, so beträgt die Steigerungsrate der Häufigkeit für Kinder behandelter Mütter 1,4. Auch Inguinalhernien treten bei Kindern behandelter Mütter deutlich häufiger auf als bei Kindern unbehandelter Mütter (Abb. 8).

3.3.5. Zerebrale Schädigungen bei Kindern behandelter und unbehandelter Mütter mit und ohne Anfälle

Der Anteil zerebral geschädigter Kinder am gesamten Patientengut betrug 6 von 78 (7,7 %). Fünf Mütter dieser sechs zerebral geschädigten Kinder hatten in der Schwangerschaft Anfälle, eine Mutter war anfallsfrei geblieben. Der selbe Quotient ergab sich für Kinder von behandelten Müttern im Vergleich zu Kindern von unbehandelten Müttern.

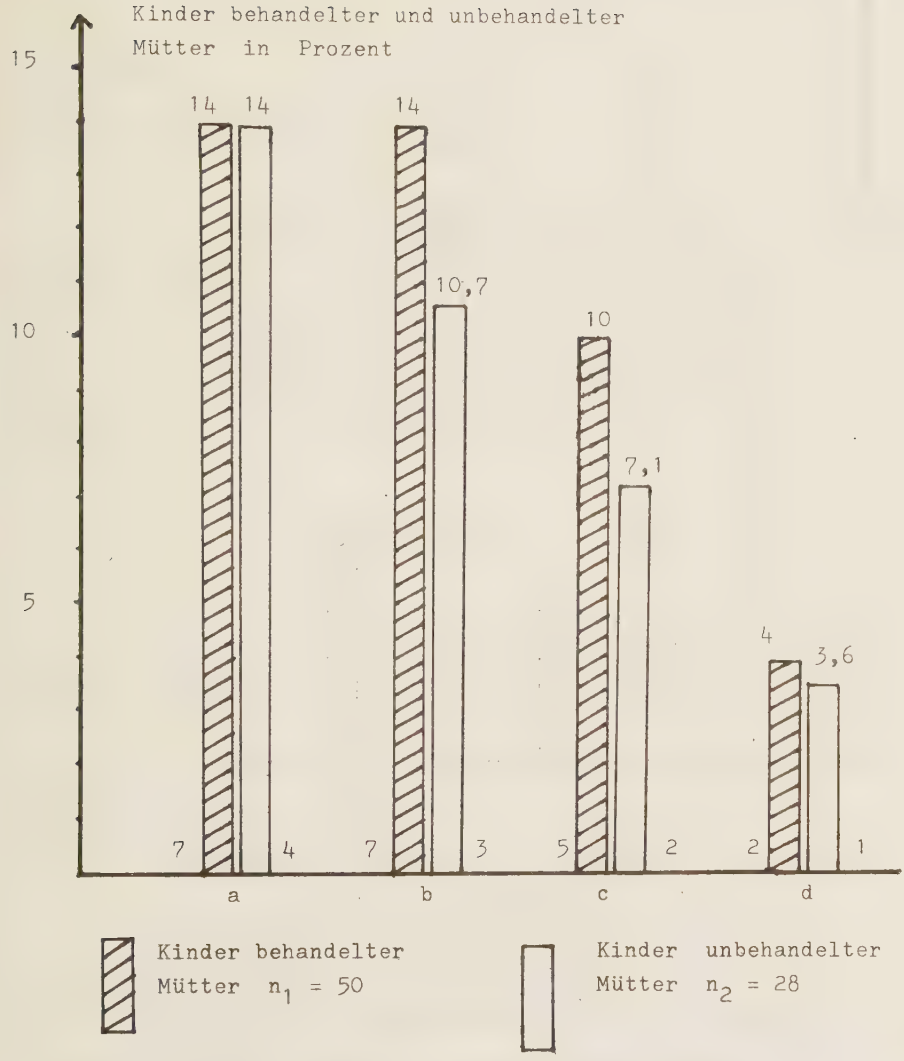


Abb. 8 : Fehlbildungen aufgeschlüsselt nach Hernien (gesamt), Inguinalhernien und Umbilikalhernien und ihre Häufigkeit bei den Nachkommen behandelter und unbehandelter epilepsiekranker Mütter

a) Kinder mit zerebralen Schäden von behandelten und unbehandelten Müttern (n = 78)

b) Kinder mit zerebralen Schäden von behandelten und unbehandelten Müttern mit Anfällen (n_1 = 46)

c) Kinder mit zerebralen Schäden von behandelten und unbehandelten Müttern ohne Anfälle (n_2 = 32)

d) Kinder mit zerebralen Schäden von Müttern mit und ohne Anfallsfreiheit und mit Antikonvulsivabehandlung (n_3 = 50)

e) Kinder mit zerebralen Schäden von Müttern mit und ohne Anfallsfreiheit und ohne Antikonvulsivabehandlung (n_4 = 28)

Abb. 9 : Zerebrale Schädigungen bei Kindern epilepsiekranker Mütter und Häufigkeiten bei Antikonvulsivabehandlung und Krampfanfällen

4. DISKUSSION

4.1. Zur Häufigkeit von Fehlbildungen

Im Laufe der vergangenen zehn Jahre ist es zu einer großen Anzahl von Veröffentlichungen über die Häufigkeit von Fehlbildungen in der Nahckommenschaft von Müttern mit Epilepsie gekommen.
Diese Untersuchungen sind jedoch kaum miteinander vergleichbar, da sie sich sowohl in der Auswahl des Patientengutes und der Kontrollgruppen, als auch in der Art der Datenerfassung erheblich unterscheiden, wie bereits eingangs dargestellt.
Aus der ungleichartigen Klassifizierung der beobachteten Merkmale resultiert, daß die einzelnen Daten nicht summiert werden können.

4.1.1. Auswahl des Patientengutes

Die Auswahl des Patientengutes erfolgte auf unterschiedliche Weise. Bei Müttern, die aufgrund ihres Anfallsleidens stationär behandelt worden waren, muß eine schwerere Verlaufsform des Leidens angenommen werden als bei ambulant behandelten (2, 3, 8, 15, 35, 44, 50, 64, 66, 81, 96, 99).

Andere Mütter wurden über stationäre Entbindungen selektiert (3, 21, 31, 34, 41, 47, 65, 87, 95). Besonders bei den niederländischen Untersuchungen dürfte dies eine weitere Selektion von Risikofaktoren bedeuten, da in diesem Land eine im internationalen Durchschnitt höhere Anzahl von Frauen zu Hause entbindet (21, 47).

Wieder andere Untersuchungen ermittelten mithilfe kindlicher Fehlbildungen die Mütter (1, 8, 22, 49, 62, 63, 91).

Einige Studien gingen von Geburtsregistern mit Angaben über eine gesamte Region aus (22, 23, 52, 66, 68).

Nur wenige Autoren hatten die Kinder selber untersucht (5, 15, 35, 36, 41, 56, 81).
Die anderen Untersuchungen stützten sich auf Datensammlungen.

Prospektiv wurde eine größere Bevölkerungsgruppe einzig von GOUJARD et al. 1974 untersucht.

JANZ und FUCHS 1964 sowie MEYER et al. 1973 kamen über die Befragung von Patienten mithilfe von Fragebögen zu ihren Befunden. Dabei konnten bestimmte von andren Studien beschriebene Merkmale wie z.B. Fehlbildungen des Urogenitalsystems, Herzfehler etc. nicht erfaßt werden.

Ebenso unterschiedlich wurde bei der Klassifikation der Fehlbildungen vorgegangen, wie schon eingangs bemerkt.
Einerseits wurden nur grobe Fehlbildungen mit der Notwendigkeit medizinischer Intervention wie z.B. Herzfehler, LKG-Spalten, Zwerchfelldefekte, Hernien etc. berücksichtigt (2, 3, 21, 31, 47, 49, 52, 52, 62, 63, 68, 91, 95, 96, 99), andererseits wurde nicht einmal zwischen leichten Visusanomalien und

groben Fehlbildungen unterschieden (23, 64).

Da in keiner der angeführten Studien Fehlbildungen definiert werden, sind die Ergebnisse kaum vergleichbar.

Die Zuverlässigkeit von Schlußfolgerungen zur Genese von Fehlbildungen hängt unter anderem von der möglichst umfassenden Erhebung und Wiedergabe der Daten ab. In einigen Studien wurde die Einnahme von Antikonvulsiva nicht berücksichtigt (66, 87, 99).

4.1.2. Zur Häufigkeit und Pathogenese von Fehlbildungen

a) Literaturübersicht

Wie bereits erwähnt, sind Untersuchungen mit Angaben über die Häufigkeit von Fehlbildungen unter den verschiedensten Bedingungen zustandegekommen. Meist sind nicht mehrere der zur Diskussion stehenden ätiologischen Faktoren gleichzeitig untersucht worden.

In der vorliegenden Studie waren Fehlbildungen bei Kindern von Müttern ohne Antikonvulsivabehandlung gleich häufig wie bei Kindern unbehandelter Mütter.
Das Fehlbildungsrisiko liegt somit für die Kinder antikonvulsiv behandelter Mütter unterhalb des Grenzbereichs des von den meisten Autoren angegebenen 2- bis 6-fachen Fehlbildungsrisikos (5, 44, 47, 52, 64, 96, 102).

Die Fehlbildungshäufigkeit lag bei den Kindern dieser Studie insgesamt bei 14,1 %. Es gibt einige Studien die ein höheres Risiko angeben (21, 24, 41, 64, 95, 102).

Autoren die nur grobe Fehlbildungen berücksichtigten, kamen zu besonders niedrigen Fehlbildungsraten (15, 31, 44, 50, 56, 87, 96, siehe auch Tab. 3).

Nur in wenigen Studien erfolgte eine Nachuntersuchung der Kinder in den ersten Lebensjahren (5, 15, 29, 31, 34, 41, 50).

In den übrigen Studien konnten alle diejenigen Fehlbildungen, die sich im Laufe der ersten Lebensmonate und -jahre manifestieren, wie z.B. Hernien, Herzvitien und fehlbildungen des Urogenitalsystems,nicht miterfaßt werden.

b) Zur Teratogenität von Antikonvulsiva

In Tierversuchen wurde bei Nagetieren nach mütterlicher Antikonvulsivabehandlung bei den Nachkommen eine erhöhte Fehlbildungsrate beobachtet (20, 38, 39, 53, 97, 101).

Auf die von SULLIVAN und MC ELHATTON 1977 1977 gemachten Angaben zur unterschiedlichen teratogenen Potenz von Antikonvulsiva bei Mäusen wurde bereits hingewiesen.

Darüberhinaus zeigte sich nicht nur eine dosisabhängige teratogene Potenz bei den einzelnen Tierspezies (20, 38,97), sondern auch zwischen den verschiedenen Tierspezies

eine deutlich unterschiedliche Teratogenität (101, 105).

Auf die Unwägbarkeiten hinsichtlich der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen ist schon des öfteren hingewiesen worden.

FEDRICK 1973 zufolge bestehen womöglich Zusammenhänge in bezug auf die dosisabhängige Fehlbildungshäufigkeit bei Mensch und Tier nach Barbituratapplikation.

Die Häufung von Herzfehlern (1, 2, 31, 35, 63, 96, 99) und LKG-Spalten (2, 11, 21, 22, 44, 47, 49, 52, 65, 66, 68, 91) bei Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter wurde von zahlreichen Untersuchern berichtet.

In dieser Studie wurde bei zwei Geschwistern, deren Mutter antikonvulsiv behandelt worden war, eine LKG-Spalte diagnostiziert. Herzvitien sind nicht beobachtet worden.

Mehrere Autoren fanden in prospektiven Studien keine erhöhten Raten an LKG-Spalten (5, 23, 31, 41, 47, 64) und von Herzvitien (5, 23, 31, 41, 47, 64).

Die von einigen Autoren beobachteten Zwerchfelldefekte (5, 23, 51) konnten in dieser Studie nicht gefunden werden, was durch die geringe Zahl der Kinder bedingt sein dürfte.

Leistenhernien wurden in dieser Studie bei 5 von 50 Kindern (10 %) antikonvulsiv behandelter Mütter gefunden; in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien (23, 36, 51). Dies trifft auch für Hüftdysplasien zu (23, 66), die in dieser Studie bei einem Kind einer behandelten Mutter gefunden wurde.

In den zitierten Untersuchungen konnte die Verursachung, speziell durch die antikonvulsive Behandlung, nicht nachgewiesen werden, da zu viele ätiologische Faktoren nicht mituntersucht worden waren.

In dieser Studie traten Inguinalhernien geringfügig häufiger auf bei Kindern behandelter, als bei Kindern unbehandelter Mütter. Dies könnte in einem Zusammenhang mit der antikonvulsiven Behandlung stehen.

Für eine multifaktoriell genetisch bedingte Verursachung der angeführten Fehlbildungen sprechen Untersuchungsergebnisse von SHAPIRO et al. 1976, die bei den Nachkommen epilepsiekranker Väter und Mütter etwa gleich hohe Fehlbildungsraten fanden.

Auch die anderen in Tab. 3 wiedergegebenen Studien kamen bei ausschließlicher Berücksichtigung von LKG-Spalten und Herzfehlern nicht zu einer erhöhten Fehlbildungsrate bei Kindren behandelter Eltern.
Ein deutlicher Unterschied ergab sich jedoch hinsichtlich des häufigeren Auftretens von Fehlbildungen bei Kindern antikonvulsiv behandelten Mütter.
Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Epilepsie bei den behandlungsbedürftigen Müttern eine schwerere Verlaufsform genommen haben dürfte als bei unbehandelten Müttern.

Im Hinblick auf die Fehlbildungen der Kinder können sowohl Anfälle in der Schwangerschaft, als auch genetische Einflüsse der Epilepsie eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Studie war die Fehlbildungsrate für die Kinder behandelter und unbehandelter Mütter annähernd gleich, was gegen eine Erhöhung des Fehlbildungsrisikos durch die Antikonvulsivabehandlung der Mütter spricht.

c) Anfälle in der Schwangerschaft als Ursache für Fehlbildungen der Kinder

In dieser Studie konnte keine größere Fehlbildungshäufigkeit bei Kindern von antikonvulsiv behandelten Müttern mit Anfällen in der Schwangerschaft beobachtet werden.

Über die Rolle von Anfällen in der Schwangerschaft liegen bisher widersprüchliche Arbeiten vor.

MAJEWSKI et al. 1981 und PRECHTL 1968 sprechen den Anfällen eine verursachende Wirkung zu. Sie stützen ihre These jedoch auf Zahlen, die für eine statistische Überprüfung zu klein sind.

MEADOW 1970 berichtet über gehäuft auftretende orofaziale Spaltbildungen bei Kindern von Müttern mit Anfällen in der Schwangerschaft, wobei jedoch - wie bereits erwähnt - keine Angaben über Anfälle in der sensiblen Phase der Schwangerschaft gemacht werden.

Andere Autoren schlußfolgerten, daß zwischen Anfällen in der Schwangerschaft und kindlichen Fehlbildungen keine Korrelation bestünde (23, 91, 96).
Auch JANZ und FUCHS 1964 hielten Anfälle in der Schwangerschaft für nicht teratogen.
Nach JANZ 1978 könnten Anfälle als ein Indiz für die Schwere des Anfallsleidens dienen.

Im Gegensatz zu diesen Thesen liegen jedoch Beobachtungen über pathophysiologische Veränderungen bei Müttern und Kindern während eines Anfalls vor, die auf Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose hinweisen (100).
In der sensiblen organogenetischen Phase der Schwangerschaft könnten sich diese Veränderungen teratogen auswirken.

MACKLER et al. 1975 belegten unter verschiedenen Versuchsbedingungen die schädigende Wirkung der Hypoxie für Skelettsystem und Herz von Ratten.
An ZNS, Skelettsystem und Herz von Hühnerembryonen konnten entsprechende Auswirkungen beobachtet werden(43).

Unter dem Vorbehalt der bekannten Unwägbarkeiten bei der Übertragung von Ergebnissen aus Tierversuchen auf Menschen spricht jedoch einiges für eine mögliche fetale Schädigung durch mütterliche Anfälle.

In diesem Zusammenhang fand FISCHER 1981 bei der Untersuchung der reduzierten Optimalität (nach PRECHTL 1968) nicht die chronische Erkrankung Epilepsie als einen Ausgangspunkt der Kumulation negativer Faktoren der Optimalität.
Ausgangspunkt war unter andem das Merkmal „Anfälle während der Schwangerschaft".

Auch die Ergebnisse dieser Untersuchung tragen nichts zu einer weitergehenden Klärung der ätiologischen Bedeutung von unterschiedlicher Anfallsdauer, Schweregrad der Anfälle, Anfallsfrequenz in der organogenetischen Phase und der verschiedenen Sensibilität verschiedener Organe für O_2-Mangel in der organogenetischen Phase für die Fehlbildungshäufigkeit

der Nachkommen bei. Dies ist in weiteren Untersuchungen zu klären.

d) Multifaktoriell genetische Verursachung von Fehlbildungen

Mehreren Autoren ist die Häufung orofazialer Spaltbildungen in Epileptikerfamilien aufgefallen (18, 22, 28, 63, 99).

Im Gegensatz dazu konnten FRAZER et al. 1978 bei der Untersuchung von 558 Familien mit Epilepsiekranken keine Häufung von Fehlbildungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachweisen .

Bei einer entsprechenden Untersuchung in Dänemark fanden FRIIS et al. 1977 bei den Eltern von Kindern (die mithilfe eines nationalen Registers erfaßt wurden) mit LKG-Spalten vermehrt Epilepsie, verglichen mit der Durchschnittsbevökerung.

Auf den Typ der mütterlichen Anfallserkrankung wurde bisher nur in wenigen Studien eingegangen (26, 56, 80).

Bei RAFF 1981 litten 47,3 % der Mütter fehlgebildeter Kinder unter symptomatischer Epilepsie; in der vorliegenden Studie belief sich der Anteil dieser Mütter auf 40 %.
Die genetische Belastung dieser Gruppe dürfte geringer sein als diejenige der Gruppe mit Kindern von Müttern mit genuiner Epilepsie.
Das Wiederholungsrisiko für Epilepsie beträgt bei Kindern von Müttern mit einer symptomatischer Epilepsie 2,5 - 5 % und bei Kindern von Müttern mit einer genuinen Epilepsie 5 - 8 %.

Fehlbildungen wurden in dieser Studie bei den Kindern von Müttern mit genuiner Epilepsie 1,6-mal häufiger gesehen als bei Kindern von Müttern mit einer symptomatischen Epilepsie. Dieses Ergebnis lässt sich aufgrund zu kleiner Fallzahlen jedoch nicht statistisch sichern.

Der Einfluß einer Epilepsie der Väter auf die Fehlbildungshäufigkeit der Kinder ist bisher erst wenig untersucht worden. Die Untersuchungen von MAJEWSKI et al. 1981 kamen unter dieser Fragestellung bereits zu statistisch signifikanten Ergebnissen. Fehlbildungen wurden bei den Kindern epilepsiekranker Väter in 7 % (n=71) gefunden.
Bei den Kindern epilepsiekranker Mütter fand sich die selbe Fehlbildungsrate von 7 % (n=194).

Abschließend kann also gesagt werden, daß eine multifaktoriell genetisch bedingte Verursachung von Fehlbildungen bei den Nachkommen epilepsiekranker Eltern angenommen werden kann.

4.2. Zur Häufigkeit und Pathogenese von zerebralen Schädigungen

a) Literaturübersicht

Zerebrale Schädigungen können sich auf verschiedenartige Weise manifestieren.
BENNINGER et al. 1977 legten als Parameter für zerebrale Schädigungen ein verzögertes EEG-Reifu7ngsalter zugrunde. Kinder mit derartigen Schädigungen können sowohl an einem Hypertonus, als auch Hypotonus der Muskulatur, sowie an einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung leiden (13, 26, 65).

Andere Untersucher überprüften die psychomotorische Entwicklung (2, 5, 8, 36, 41, 91, 96), den Intelligenzquotienten (36, 80, 91) und den Kopfumfang (6, 36, 81, 96).

Nach Untersuchungen von MARTIN 1970 entwickelten sich nur 13,5 % der mikrozephalen Kinder normal, 86,5 % waren retardiert.

GROSSE et al. 1978 fanden in der Risikogruppe der Frühgeborenen eine Korrelation von Mikrozephalie und auffälligem neurologischem perinatalem Status,sowie einer allgemeinen Retardierung.

Der alleinige Befund einer Mikrozephalie reicht indes in der Regel nicht zum Nachweis einer zerebralen Schädigung aus. Nur bei deutlich verzögerter Entwicklung ist eine Mikrozephalie als Ausdruck einer zerebralen Schädigung zu werten.

BENNINGER et al. 1977 fielen bei Kindern epilepsiekranker Mütter sehr häufig EEG-Anomalien auf. Ungefähr 65 % der Kinder antikonvulsiv behandelter Mütter wiesen derartige Anomalien auf; intellektuelle Retardierungen wurden hingegen nicht gefunden.

Bisher liegen nur vereinzelte Berichte über EEG-Anomalien bei Neugeborenen von Müttern mit Epilepsie vor (7, 13, 65).

FISCHER 1981 geht davon aus, daß bei genauer Beobachtung und Dokumentation EEG-Anomalien wesentlich häufiger gefunden werden dürften als bisher.

Mehrere Autoren fanden eine überdurchschnittliche Häufung retardierter Kinder von epilepsiekranken Müttern (5, 36, 96).

SPEIDEL und MEADOW 1972 fanden 1,5 % Retardierte unter den Nachkommen von Epileptikerinnen. Von HANSON und SMITH 1976 wurden bei 38 % der Kinder antikonvulsiv behandelter Mütter Retardierungen und bei 11 % das „Fetale-Hydantoin-Syndrom" gefunden.

In der vorliegenden Studie wurdenausgeprägte neurologische Anomalien und intellektuelle Retardierungen als zerebrale Schädigungen gewertet und bei 6 von 78 Kindern (7,7 %) beobachtet.

b) Antikonvulsivabehandlung der Mutter

Eine teratogene Wirkung der Antikonvulsiva lässt sich nicht ausschließen.
HANSON und SMITH 1976 betonten, die intellektuelle Retardierung der Kinder stünde vorwiegend in einem Zusammenhang mit der mütterlichen Antikonvulsivabehandlung.

Aus den Daten der vorliegenden Arbeit geht hervor, daß bei 5 von 6 Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter zerebrale Schäden gefunden wurden (Abb. 9). Diesbezüglich ergibt sich aus der Literatur, daß nach Hydantoinapplikation am häufigsten zerebrale Schäden gesehen wurden (Tab. 5).

c) Anfälle in der Schwangerschaft

Mütter mit Anfällen in der Schwangerschaft hatten häufiger zerebral geschädigte Kinder als Mütter ohne Anfälle in der Schwangerschaft.

Anfälle in der Schwangerschaft erhöhen vermutlich durch die Beeinträchtigung der embryofetalen Gehirnentwicklung das Schädigungsrisiko für die Kinder.

Aus dem bisher dargelegten ergibt sich, daß es zu einer Kumulation teratogener Wirkungen auf die embryofetale Gehirnentwicklung kommen kann.

Die Daten dieser Untersuchung reichen allerdings für eine statistische Auswertung nicht aus.

d) Multifaktoriell genetische Einflüsse

Die genetische Belastung scheint bei den Kindern behandelter Mütter mit genuiner Epilepsie verglichen mit Kindern von Müttern mit symptomatischer Epilepsie erhöht zu sein.

Die bislang vorliegenden Untersuchungen zerebral geschädigter Kinder von Vätern mit Epilepsie zeigten bei diesen Kindern keine erhöhte Häufigkeit zerebraler Schädigungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen (2, 56, 68, 90).

Dies lässt den Schluß zu, daß multifaktoriell genetische Einflüsse bei der Entstehung zerebraler Schäden der Kinder keine Rolle spielen.

Von entscheidender Bedeutung scheint hingegen die Schwere der mütterlichen Anfallserkrankung zu sein.

4.3. Untersuchungsergebnisse und Hypothesen über Schädigungsmechanismen die zu Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen führen

4.3.1. Krampfanfälle

Ausgehend von der Annahme, Hypoxie sei das teratogene Agens in der Folge von Anfällen, können nur derartige Anfälle berücksichtigt werden, die zu längeren Apnoen oder exzessiver Steigerung des O_2-Verbrauchs geführt haben.
Letzteres ist im Nachhinein kaum exakt zu rekonstruieren.
Da die Mehrheit der Patientinnen an einer GM-Epilepsie litt, kann jedoch vermutet werden, daß es dabei zu hypoxämischen Phasen gekommen ist.

Es werden vor allem zwei Mechanismen diskutiert, die durch Hypoxie Fehlbildungen und zerebrale Schäden hervorrufen können.

1. Bei erniedrigtem O_2-Partialdruck ist die oxidative Energiegewinnung eingeschränkt. Die Enzymaktivität der Atmungskette ist reduziert (53).

   Nach MARTZ et al. 1977 ist die Aktivitätsminderung darauf zurückzuführen, daß bei der Metabolisation des DPH eine intermediäre kovalente DPH-Epoxid-Bindung entsteht. Diese Bindung hat sich in Tierversuchen an Mäusen als das für Feten bei weitem stärkste teratogene Agens erwiesen.

   Die teratogene Wirkung der Substanzen Phenobarbital, Mephenobarbital und DPH wird nach HILL et al. 1974 durch Abbauprodukte dieser Antikonvulsiva über den sogenannten Epoxid-Diol-Abbauweg hervorgerufen.

2. JAFFE 1974 führte in Versuchen an Hühnerembryonen der Rasse Hamilton-Hamburger-Stage-17 kurz- und langdauernde Hypoxie herbei.
   Die ubiquitär auftretenden Zell- und Gewebsödeme führten zu erheblichen Beeinträchtigungen der kardiovaskulären Hämodynamik.
   Signifikant häufig traten Fehlbildungen an ZNS, Augen und Extremitäten sowie Hämorrhagien und Herzfehler auf.

Nach der Organogenese sind einige Organsysteme, wie z.B. ZNS und Urogenitalsystem weiterhin sensibel für teratogene Noxen. Zerebrale Schäden lassen sich somit nicht nur auf schädigende Einflüsse in der organogenetischen Phase, sondern auf Noxen während der gesamten Schwangerschaft zurückführen.

4.3.2. Antikonvulsiva

Da Antikonvulsiva nachweislich die Plazentarschranke passieren, sind sie in der Lage den kindlichen Organismus direkt zu schädigen (59, 65, 67).

Hypothesen über den Schädigungsmechanismus sind vor allem für Phenobarbital und Phenytoin aufgestellt worden.

Nach SEIP 1973 hemmen die genannten Substanzen den Elektronentransport bei der oxidativen Energiegewinnung des Organismus.

MARSH et al. 1973 machten darauf aufmerksam, daß Phenytoin durch seine Fähigkeit zur Chelatbildung die Enzymsysteme des Kollagenstoffwechsels hemme. Dies könnte zur Erklärung der häufig beobachteten orofazialen Spaltbildungen herangezogen werden.

Im Widerspruch zu MARTZ et al. 1977 und HILL et al. 1974, die den Metaboliten der Hydantoine die größte teratogene Potenz zuschrieben, behaupteten HARBISON et al. 1974, daß nicht metabolisierte Hydantoine die größte teratogene Potenz hätten.

In diesem Zusammenhang nahmen MARTZ et al. 1977 an, daß aufgrund genetischer Determinierung bei verschiedenen Personen ausschließlich der Epoxid-Diol-Abbauweg der Hydantoine beschritten wird.

Mittlerweile sind vielfältige Wechselwirkungen der Antikonvulsiva mit verschiedenen Stoffwechselsystemen nachgewiesen worden.
Die von NEUBERT et al. 1975 referierten DPH-Wechselwirkungen können zu intrauterinen Schädigungen führen.

Bei Kindern und Erwachsenen konnten folgende Auswirkungen beobachtet werden:

- erhöhte Blutungsneigung bei Neugeborenen
- Beeinträchtigung der Immunantwort bei Neugeborenen und Erwachsenen
- Induktion pharmakon-oxidierender Enzymsyteme in Lebermikrosomen bei Kindern und Erwachsenen (u.a.: Cytochrom-P_{450}-Oxidase) mit nachfolgenden
  a) Vitamin-D-Mangelerscheinungen
  b) Beeinträchtigungen des Steroid-Metabolismus
- Beeinflußung von Plasma-Eiweißbindungen, z.B. in Form
  a) eines strumigenen Effektes
  b) von Beeinträchtigungen des Bilirubunstoffwechsels Neugeborener
- Verringerung der Glukosetoleranz und der Insulinsekretion
- Beeinflußung des Metabolismus von Hypophysenhormonen (z.B. Adiuretin,ACTH)
- Funktionsminderungen des exokrinen Pankreas
- Proliferative Effekte durch Eingriffe in den Kollagenstoffwechsel (z.B. Gingivahypertrophie)

Bei Antikonvulsivabehandlung werden vor allem in der Schwangerschaft subnormale Folsäurespiegel festgestellt. Es ist umstritten, ob die kindlichen Fehlbildungen durch Folsäuremangel oder direkte toxische Einwirkungen der Hydantoine hervorgerufen werden (2, 4, 8, 12, 15, 33, 40, 44, 49, 68, 70, 75, 85, 86, 88, 94, 96, 98, 101, 104).

NETZLOFF 1976 vertrat die Ansicht, daß es nach hydantoinbedingtem Folsäuremangel zu anderen Fehlbildungen komme, als durch die Folsäureantagonisten METHOTREXAT und AMINOPTERIN. AMINOPTERIN wurde in den 60-iger Jahren unter anderem als Abortivum verwandt.

Die aufgeführten Schädigungsmechanismen können gleichzeitig auf die Schwangerschaft einwirken, wobei der Einfluß weiterer, bisher unbekannter Faktoren, nicht ausgeschlossen werden kann.

In der anzunehmenden multifaktoriellen Ätiologie dürften Krampfanfälle und Antikonvulsiva eine hervorragende Rolle spielen.

Zu ihrer Erforschung sind weitere Untersuchungen notwendig.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 78 Kinder von 54 Müttern untersucht und detaillierte Angaben über das mütterliche Anfallsleiden und den Schwangerschaftsverlauf niedergelegt.
Bei nahezu allen Kindern wurden die prä- und postnatale Entwicklung anamnestisch erfaßt.

Die Häufigkeit der Diagnosen UNAUFFÄLLIG, AUFFÄLLIG,FEHLGEBILDET und ZEREBRALE SCHÄDIGUNGEN wurde ermittelt.

GROBE FEHLBILDUNGEN fanden sich bei 11 von 78 Kindern (14,1 %), ZEREBRALE SCHÄDIGUNGEN bei 6 von 78 Kindern (7,7 %).

Bei den Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter waren Fehlbildungen gleich häufig wie bei den Kindern unbehandelter Mütter. Kinder behandelter Mütter waren gerinfügig häufiger zerebral geschädigt als Kinder unbehandelter Mütter.

Antikonvulsiv behandelte Mütter mit Anfällen in der Schwangerschaft hatten etwa gleich häufig fehlgebildete und fast zweimal häufiger zerebral geschädigte Kinder im Vergleich zu behandelten anfallsfreien Müttern.

BARBITURATE und PRIMIDONE wurden während der Schwangerschaften am häufigsten und HYDANTOINE am zweithäufigsten eingenommen.

Diesen Mitteln waren fehlgebildete Kinder am häufigsten ausgesetzt, wobei aufgrund zu geringer Fallzahlen eine statistische Signifikanz nicht erreicht wurde.

Bei Kindern von Müttern mit Hydantoinbehandlung wurden zerebrale Schädigungen am häufigsten gesehen.

Kinder antikonvulsiv behandelter Mütter mit einer Epilepsie vom genuinen Typ waren geringfügig häufiger fehlgebildet und deutlich häufiger zerebral geschädigt als Kinder behandelter Mütter mit einer Epilepsie vom symptomatischen Typ.

Hernien traten bei Kindern behandelter Mütter 1,3-mal häufiger auf als bei Kindern unbehandelter Mütter.

Untersuchungsergebnisse und Hypothesen über Schädigungsmechanismen, die zu Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen führen werden diskutiert. Dabei werden Wirkungsmechanismen der teratogenen Auswirkungen von Anfällen in der Schwangerschaft, sowie metabolische Interferenzen der Antikonvulsiva mit verschiedenen Stoffwechselsystemen,eingehender dargestellt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, R.C.
Cardiac defects in children of mothers receiving anticonvulsant therapy during pregnancy
J. Pediat. 89, 318-319 (1976)

2. ANNEGERS, J.F.
ELVEBACK, L.R.
HAUSER, W.A.
KURLAND, L.T.
Do anticonvulsants have a teratogenic effect ?
Arch. Neurol. 31, 364-373 (1974)

3. ANNEGERS, J.F.
ELVEBACK, L.R.
HAUSER, W.A.
KURLAND, L.T.
Epilepsy Anticonvulsants And Malformations
Birth Defects Original Article Series Nr. 11, 157-160 (1975)

4. BÄRTSCHI, E.
EGLI, M.
HESS, R.
KARBOWSKI, K.
SCOLLO-LAVIZZARI, G.
VASSELLA, F.
Zur Arbeit von A.SCHINZEL: „Fetales Hydantoin-Syndrom bei Geschwistern"
Schweiz. Med. Wschr. 109, Nr. 25 (1979)

5. BARR, M.
POZNANSKI, A.K.
SCHMICKEL, R.D.
Digital hypoplasia and anticonvulsants during gestation: A teratogenic syndrome ?
J. Pediat., 84, 2, 254-256, (1974)

6. BARRY, J.E.
DANKS, D.M.
Anticonvulsants And Congenital Abnormalities
Lancet II, 48-49 (1974)

7. BENNINGER, Ch.
LIPINSKI, Ch.
MATTHIS, P.
STOLZIS, L.
JANZ, D.
SCHEFFNER, D.
Die Entwicklung der Grundaktivität des EEG bei Kindern epileptischer Eltern und gesunder Kontrollen.
In: DOOSE, H. (HRSG.): Aktuelle Neuropädiatrie, 208-212, Stuttgart (1977).

8. BETHENOD, M.
FREDERICH, A.
Les enfants des antiépileptiques.
Pédiatrie, 30, 227-248 (1975)

9. BUSTAMENTE, S.A.
STUMPFF, L.C.
Fetal Hydantoin Syndrome In Triplets
Amer. J. Dis. Child., 132, 978-979 (1978)

10. CROMBIE, A.
PINSENT, R.J.F.H.
SLATER, B.C.
FLEMING, D.
CROSS, K.W.
Teratogenic Drugs - R.C.G.P-Survey
Brit.med.J. 1970 / 4, 178

11. CZEIZEL, A.
Diazepam, Phenytoin And Aetiology Of Cleft Lip And/Or Cleft Palate
Lancet 1976 I, 810

12. DAVIS, R.E.
Congenital Malformations And Anticonvulsant Drugs
Lancet 1973

13. DESMOND, M.M.
SCHWANECKE? R.P.
WILSON, G.S.
YASUNAGA, S.
BURGDORFF,I.
Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawl symptomatology
J. Pediat. 80, 190-197 (1972)

14. DIETERICH, E.
KÜHNEL, A.
SEYFEDDINIPUR, N.
SPRANGER, I.
Antiepileptika-Embryopathie
Mschr. Kinderheilk. 126, 286-287 (1978)

15. DIETERICH, E.
Antiepileptika-Embryopathien
Erg. Innere Med. Kinderheilk. 43, 93-104 (1980)

16. DIETERICH, E.
LUKAS, A.
STEVELING, A.
SEYFIDDINIPUR, N.
SPRINGER, J.
Art und Ausmaß von Fehlbildungen bzw. Fehlbildungsmustern bei Kindern antiepileptisch behandelter Väter und Mütter.
In: DOOSE, H. DAM, M. GROSS-SELBECK,G. SELBECK, G. MEINARDI, H.(EDS)
EPILEPSIE 1979
Thieme - Stuutgart, p 47 ff

17. DOPFER, R.
Häufigkeit und Verteilung von optimalen obstetrischen und post-natalen Faktoren bei Kindern aus dem Einzugsgebiet von Tübingen
Inaug. Diss. Tübingen 1977

18. DRONAMRAJU, K.R.
Epilepsy and cleft lip and palate
Lancet 1970 II, 876

19. ELEFANT, E.
Das embryopathische Hydantoin-Syndrom
Klin. Pädiatr. 190, 307-312 (1978)

21. ELSHOVE, J.
VAN ECK, J.H.M.
Aangeboren misvormingen, met name gespleten lip met zonder gespleten verhemelte, bij kinderen van moeders met epilepsie
Ned. T. Geneesk. 115, 1371-1375 (1971)

20. ELSHOVE, J.
Cleft palate in the offspring of female mice treated with phenytoin
Lancet 1969 II, 1074

22. ERICKSON, J.D.
OAKLEY, G.D.
Seizure disorders in mothers of children with orofacial clefts: A case control study.
J. Pediat. 84, 244-246 (1974)

23. FEDRICK, J.
Epilepsy And Pregnancy: A Report From The Oxford Linkage Study
Br. med. J. 1973 / 2, 442-448

24. FEINGOLD, M.
BOSSERT, W.H.
Normal values for selected physical parameters: An aid to syndrome delineation
Birth Defects, Orig. Art. Series X, 13, 1-15 (1974)

25. FELDMANN, G.L.
WEAVER, D.D.
LOVRIEN, E.W.
The Fetal Trimethadion Syndrome
Am. J. Dis. Child. 131, 1389-1392 (1977)

26. FISCHER, P.
Zur Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie und der Verteilung optimaler obstetrischer und postnataler Faktoren bei Kindern epileptischer Mütter
Inaug. Diss. Med. Tübingen 1981

27. FITZGERALD. I.E.
WEBSTER, A.
Effect of Vitamin K administered to patients in labor
Am. J. Obstet. Gynecol. 40, 413-422 (1940)

28. FRIIS, B.
SARDEMANN, H.
Neonatal hypocalcaemia after intra-uterine exposure to anticonvulsant drugs
Arch. Dis. Child. 52, 239-247 (1977)

29. GERMAN, J.
KOWAL, A.
Ehlers, K.H.
Trimethadion and human teratogenesis
Teratology, 3, 349-362 (1970)

30. GOODMAN, R.M.
KATZNELSON, M.B.M.
HERTZ, M.
KATZNELSON, D.
ROTEM, Y.
Congenital malformation in four siblings of a mother taking anticonvulsant drugs
Am. J. Dis. Child. 130, 884-887 (1976)

31. GOUJARD, J.
HUEL, G.
RUMEAU-ROUQUETTE,C.
Antiépileptiques et malformations congénitales
J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 3, 831-842 (1974)

32. GREENBERG, G.
INMAN, W.H.W.
WEATHERALL, J.A.C.
ADELSTEIN, A.M.
HASKEY, J.C.
Maternal drug histories and congenital abnormalities
Br. med. J. 1977 / 2, 853-856

33. GROSS, S.J.
KOSMETATOS, N.
GRIMES, Ch.T.
WILLIAMS, M.L.
Newborn Head Size And Neurological Status
Am. J. Dis. Child. 132, 753-756 (1978)

34. GROSSE, K.P.
SCHWANITZ, G.
ROTT, H.D.
WISSMÜLLER, H.F.
Chromosomenuntersuchungen bei Behandlung mit Antikonvulsiva
Humangenetik 16, 209-216 (1972)

35. HANSON, J.W.
SMITH, D.W.
The fetal hyndantoin syndrome
J. Pediat. 87, 285-290 (1975)

36. HANSON, J.W.
MYRIANTHOPOULOS, N.C.
SEDGWICK-HARVEY, M.A.
SMITH, D.W.
Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome.
J. Pediat. 89, 662-668 (1976)

37. HANSON, J.W.
SMITH, D.W.
(Letter to the Editor)
J. Pediat. 90, 674-675 (1977)

38. HARBISAON, R.D.
BECKER, B.A.
Relation of Dosage and Time of Administration of Diphenylhydantoin to its Teratogenic Effect in Mice
Teratology 2, 305-312 (1969)

39. HARBISON, R.D.
BECKER, B.A.
Comparative Embryotoxicity of Diphenylhydantoin and some of its Metabolites in Mice
Teratology 10, 237-242 (1974)

40. HEINONEN, O.P.
SLONE, D.
SHAPIRO, S.
Birth defects and drugs in pregnancy.
PSG Publ. Company, Littleton (1977)

41. HILL, R.M.
VERNIAUD, W.M.
HORNING, M.G.
Mc. CULLEN, L.B.
MORGAN, N.F.
Infants Exposed in Utero to Antiepileptic Drugs
Am. J. Dis. Child. 127, 645-653 (1974)

42. HVIDBERG, E.F.
DAM, M.
Clinical Pharmacokinetics of Anticonvulsants
Clin. Pharmacokinet. 1, 161-188 (1976)

43. JAFFEE, O.C.
The Effects of ModerateHypoxia and Moderate Hypoxia plus Hypercapnea on Cardiac Development in Chick Embryos
Teratology 10, 275-282 (1974)

44. JANZ, D.
FUCHS, U.
Sind antiepileptische Medikamente während der Schwangerschaft schädlich ?
Dtsch. med. Wschr. 89, 241-243 (1964)

45. JANZ, D.
Teratologische Wirkungen von Antiepileptika
Biblthca. psychiat. 151, 86-98
Karger, Basel 1975

46. JANZ, D.
Haben Antiepileptika eine eine teratogene Wirkung bei Menschen ?
Dtsch. med. Wschr. 103, 485-487 (1978)

47. KOPPE, J.G.
BOSMAN, W.
OPPERS, V.M.
SPAANS, F.
KLOOSTERMAN, G.J.
Epilepsie en aangeboren afwijkingen
Ned. T. Geneesk. 117, 220-224 (1973)

48. KUNZE, D.
MURKEN, J.D.
Diagnostik von Längenalter und Gewichtsalter mit neuen Somatogrammen
Kinderarzt 5, 1077-1085 (1974)

49. LAKOS, P.
CZEIZEL, E.
A teratological evaluation of anticonvulsant drugs
Acta paediat. Acad. Scient. Hung. 18, 145-153 (1977)

50. LOISEAU, P.
HENRY, P.
Le risque tératogène de la thérapeutique antiépileptique
Nouv. Presse méd. 3, p 92 (1974)

51. LOUGHNAN, P.M.
GOLD, H.
VANCE, J.C.
Phenytoin Teratogenicity in Man
Lancet 1973 I, 70-72

52. LOWE, C.R.
Congenital Malformations Among Infants Born To Epileptic Women
Lancet 1973 / I, 9-10

53. MACKLER, B.
GRACE, R.
TIEPIT, D.F.
LEMIRE, R.J.
SHEPARD, T.H.
KELLEY, V.C.
Studies of the Development of Congenital Anomalies in Rats
Teratology 12, 291- 296 (1975)

54. MAJEWSKI, F.
HUENGES, R.
DOPFER, R.
Zur Variabilität der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie.
Vortrag 74. Tgg. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. Freiburg 3.-6.9.1978

55. MAJEWSKI, F.
STEGER, M.
RICHTER, B.
GILL, J.
RABE, F.
The teratogenicity of hydantoins and barbiturates in humans, with considerations on the etiology of malformations and cerebral disturbances in the children of epileptic parents
Biological Research in Pregnancy 2, 45-57 (1981)

56. MAJEWSKI, F.
RAFF, P.
FISCHER, P.
HUENGES, R.
PETRUCH, P.
Zur Teratogenität von Antikonvulsiva
Dtsch. med. Wschr. 105, 719-723 (1980)

57. MARSH, L.
FRASER, F.C.
Chelating Agents and Teratogenesis
Lancet 1973 / II, p 846

58. MARTIN, H. P.
Microcephaly and Mental Retardation
Amer. J. Dis. Child. 119, 128-131 (1970)

59. MARTINEZ, G.
SNYDER, R.D.
Transplacental passage of primidone
Neurology 23, 381-383 (1973)

60. MARTZ, F.
FAILINGER, C. III.
BLAKE, D.A.
Phenytoin teratogenesis: Correlation between embryopathic effects and covalent binding of putative arene oxide metabolite in gestational tissue.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 203, 231-239 (1977)

61. MASSEY, K.M.
Teratogenic Effects Of Diphenylhydantoin Sodium
J. Oral Therapeutics Pharmacology 2 / 5, (1966)

62. MEADOW, S.R.
Anticonvulsant Drugs and Congenital Abnormalities
Lancet 1968 II, 1296

63. MEADOW, S.R.
Congenital Abnormalities And Anticonvulsant Drugs.
Proc. roy. Soc. Med. 63, 48-49 (1970)

64. MELCHIOR, J.C.
SVENSMARK, O.
TROLLE? D.
Placental transfer of phenobarbitone in epileptic women, and elimination in the newborn.
Lancet 1967 II, 860-861

65. MEYER, J.G.
The Teratological Effects of Anticonvulsants and the Effects on Pregnancy and Birth.
Europ. Neurol. 10, 179-190 (1973)

66. MILLAR, J.H.D.
NEVIN, N.C.
Congenital Malformations and Anticonvulsant Drugs
Lancet 1973 I, p.328

67. MIRKIN, B.I.
Diphenylhydantoin: Placental transport, fetal localisation, neonatal metabolism and possible teratogenic effects.
J. Pediat. 78, 329-337 (1971)

68. MONSON, R.R.
ROSENBERG, L.
HARTZ, S.C.
SHAPIRO, S.
HEINONEN. O.P.
SLONE,D.
Diphenylhydantoin and selected congenital malformations
New. Engl. J. Med. 289, 1049-1052 (1973)

69. NAKANE, Y
Congenital Malformation among Infants of Epileptic Mothers treated during Pregnancy - The Report of a Collaborative Study Group in Japan
Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica 33, 363-369 (1979)

70. NAVARRO,J.
Diphénylhydantoines et risques teratogênes
Nouv. Presse méd. 3, p. 92 (1972)

71. NELLHAUS, G.
Head Circumference From Birth To Eighteen Years
Pediatrics 41, 106-114 (1968)

72. NELSON,M.M.
FORFAR, J.O.
Associations between Drugs Administered during Pregnancy and Congenital Abnormalities of the Fetus
Br. Med. J. 1971 / 1, 523-527

73. NEUBERT, D.
HELGE, H.
RÖHNELT, M.
Zum Problem pränataler Schädigungen bei antiepileptischer Therapie.
In: HELMCHEN, H. DIEHL, L. (HRSG)
Antiepileptische Langzeitmedikation
Bibl.thca. psychiat.
151, 99-113, Basel 1975

74. NEUHÄUSER, G.
SCHWANITZ, G.
ROTT,H.
Zur Frage mutagener und teratogener Wirkungen von Antikonvulsiva
Fortschr. Med. 88, 819-820 (1970)

75. NEUHÄUSER, G.
Antikonvulsiva während der Schwangerschaft
Hippokrates Jg. 45 /4, 498-502 (1975)

76. NETZLOFF, M.L.
Birth defects linked to mothers' anticonvulsant medication
JAMA 236, 242-247

77. NICKL, R.
Standardkurven der intrauterinen Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang.
Inaug. Diss. München 1972

78. PINTO, W.
Abnormal Genitalia as a Presenting Sign in Two Male Infants With Hydantoin Embryopathy Syndrome
Amer. J. Dis. Child. 131, 452-455 (1977)

79. PRECHTL. H.F.R.
Neurological findings in newborn infants after pre- and paranatal complications.
in: Aspects of prematurity and dysmaturity- Eds: JONXIS, J.H.P. VISSER, H.K.A. TOELSTRA,J.A.
Leiden 1968

80. RAFF, W
Zur Häufigkeit und Genese von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei Kindern epileptischer Mütter
Inaug. Diss. Tübingen 1982

81. RATING, D.
JÄGER, E.
PATTBERG, B.
ENGELKE, K.
BECK-MANNAGETTA, G.
HELGE, H.
Anticonvulsant Therapy During Pregnancy And Child Development
Epilepsia 20, 181-182 (1979)

82. RATING, D.
JÄGER-Roman, E.
KOCH, S.
GÖPFERT-GEYER, I.
JACOB, S.
HELGE, H.
Somatic parameters, diseases and psychomotor development in the offspring of epileptic parents
in: EPILEPSY, PREGNANCY AND THE CHILD
Eds: BOSSI, DAM, HELGE, JANZ, RICKENS, SCHMIDT
Raven Press New York 1981

83. RATING, D.
JÄGER-ROMAN,E.
KOCH, S.
NAU, H.
KLEIN, PD.D.
HELGE, H.
Enzyme Induction In Neonates Due To Antiepileptic Therapy During Pregnancy
in: loc. cit. Lit.-stelle Nr. 81

84. RATING, D.
JÄGER-ROMAN, E.
KOCH, S.
GÖPFERT-GEYER, I.
HELGE, H.
Minor anomalies in the offspring of epileptic parents
in: loc. cit. Lit.-stelle Nr. 81

85. REYNOLDS, E.H.
Anticonvulsants, Folic Acid And Epilepsy
Lancet 1973 I, 1376-1378

86. ROSEN, R.C.
LIGHTNER? E.S.
Phenotypic malformations in association with maternal trimethadione therapy
J. Pediat. 92, 240-242 (1978)

87. SABIN, M.
OXORN, H.
Epilepsy and Pregnancy
Obstet. Gynecol. 7, 175-179 (1956)

88. SCOTT, D.E.
WHALLEY, P.J.
PRITCHARD! J.A.
Maternal Folate Deficiency And Pregnancy Wastage II. Fetal Malformation
Obstet. Gynecol. 36, 26-28 (1970)

89. SEIP, M.
Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone in utero.
Acta Paediatr. Scand. 65, 617-621 (1976)

90. SHAPIRO, S.
HARTZ. S.C.
SISKIND, V.
MITCHELL, A.A.
SLONE, D.
ROSENBERG, L.
MONSON, R.R.
HEINONEN, O.P.
INDÄNPÄÄN-HEIKILÄ,I.
SAXÉN,L.
Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects
Lancet 1976 I, 272-275

91. SHAPIRO, S.
SLONE, D.
HARTZ, S.C.
ROSENBERG, L.
SISKIND, V.
MONSON, R.R.
MITCHELL. A.A.
HEINONEN, O.P.
Are hydantoins (phenytoin) human teratogens ?
J. Pediat. 90, 673-674 (1977)

92. SHERMAN, S.
ROIZEN, N.
Fetal hydantoin syndrome and neuroblastoma
Lancet 1976 II, p. 517

93. SMITH, D.W.
Distal Limb Hypoplasia in the Fetal Hydantoin Syndrome
Birth Defects, Orig. Art. Ser. 8, 355-359 (1977)

94. SMITHELLS, R.B.
Environmental Teratogens Of Man
Br. med. Bull. 32, I, 27-33 (1976)

95. SOUTH, J.
Teratogenic effect of anticonvulsants
Lancet 1972 II, p. 1154

96. SPEIDEL, B.D.
MEADOW, S.R.
Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn
Lancet 1972 II, 839-843

97. STARREVELD-ZIMMERMANN, A.A.C.
KOLK, W.J. van der
MEINARDI, H.
ELSHOVE, J.
Are anticonvulsants teratogenic ?
Lancet 1973 II, 48-49

98. STEVENSON, M.M.
GILBERT, E.F.
Anticonvulsants and hemorrhagic diseases of the newborn infant
J. Pediat. 77, 516 (1970)

99. SULLIVAN, F.M.
Mc. ELHATTON, P.R.
A Comparison of the Teratogenic Activity of the Antiepileptic Drugs Carbamazepine, Clonazepam, Ethosuximide, Phenobarbital, Phenytoin and Primidone in Mice.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 40, 365-378 (1977)

100. TERAMO, K.
HIILESMAA, V.
BARDY, A.
SAARIKOSKI,S.
Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure
J. Perinat. Med. 7, 2-6 (1979)

101. TUCHMAN-DUPLESSIS, H.
MERCIER-PAROT? L.
Risque tératogène de la thérapeutique antiépileptique
Nouv. Presse méd. 2, 2719-2720 (1973)

102. VISSER, H.
HUISJES, H. J.
ELSHOVE, J.
Anticonvulsants and fetal malformations
Lancet 1976 I, p. 97)

103. WALTL, H.
MITTERSTIELER, G.
SCHWINGSHACKL, A.
Hämorrhagische Diathese bei einem Neugeborenen einer Mutter mit antiepileptischer Therapie
Dtsch. med. Wschr. 99, 1315-1317 (1974)

104. WAZIRI, M.
IONESCU? V.
ZELLWEGER, H.
Teratogenic Effect of Anticonvulsant Drugs
Amer. J. Dis. Child. 130, 1022-1023 (1976)

105. WILSON, J.G.
Present status of drugs as Teratogens in Man
Teratology 7, 3-16, (1973)

106. ZACKAI, E.H.
MELLMAN, W.J.
NEIDERER, B.
HANSON, J.W.
The fetal trimethadione syndrome
J. Pediat. 87, 280-284 (1975)

7. LEBENSLAUF

Als Sohn der Eheleute Elisabeth Gill geb. Regnery und Erich Gill, Lehrer, wurde ich am 21. August 1950 in Lieser, Kreis Bernkastel-Wittlich geboren.

In Hilden besuchte ich von 1957 bis 1962 die Volksschule und von 1962 bis 1970 das Städt. Helmholtz Gymnasium, an dessen neusprachlichem Zweig ich das Abitur ablegte.

Nach zweijähriger Dienstzeit als Soldat auf Zeit von 1970 bis 1972, nahm ich im Wintersemester 1972 an der Universität Düsseldorf das Studium der Philosophie auf.
Dieses Studium setzte ich nach dem Wintersemester 1974, währenddessen ich an der Universität Düsseldorf einen Medizinstudienplatz erhalten hatte, nicht weiter fort.

Nach dem II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im März 1980, absolvierte ich an dem Akademischen Lehrkrankenhaus Krefeld (Städtische Krankenanstalten Krefeld) mein Praktisches Jahr, das ich mit dem III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im April 1981 abschloß.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 22. Juni 1981 erteilt.

In den Jahren 1979 bis 1982 habe ich meine Dissertation fertiggestellt.

Seit Oktober 1981 bin als Assistenzarzt am Psychiatrischen Behandlungszentrum der Rheinischen Landesklinik Mönchengladbach tätig.

8. ADDENDUM

Meinen herzlichen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Frank MAJEWSKI für die Vergabe des Themas, seine Anleitung und jederzeitige Ansprechbarkeit aussprechen.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. RABE für seine Unterstützung bei der Identifizierung epilepsiekranker Mütter, die sich in ambulanter und stationärer Behandlung der Neurologischen Klinik der Klinischen Anstalten der Universität Düsseldorf befunden hatten danken.

Bei der organisatorischen Abwicklung der Untersuchungen der Mütter und Kinder im Institut für Anthropolgie und Humangenetik war mir Frau Antoinette FLÜCHTER (Sozialmedizinische Assistentin) sehr hilfreich.